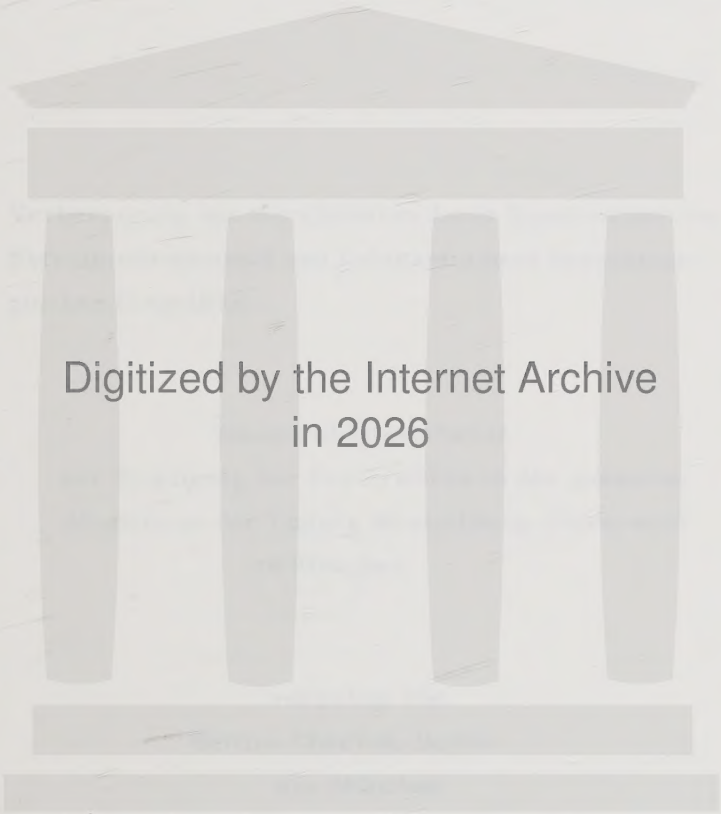
Verbesserung der Herzfunktion durch Kombination von Natriumnitroprussid und Dobutamin nach herzchirurgischen Eingriffen

Bettina Oberück-Beleta

1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535722_0063

Aus dem Anaesthesiologischen Institut
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. K. Peter

Verbesserung der Herzfunktion durch Kombination von Natriumnitroprussid und Dobutamin nach herzchirurgischen Eingriffen.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin an der Ludwig Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Bettina Oberück-Beleta
aus München

1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. Peter

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 22. März 1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS– UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Abkürzungen

A-H	Überleitung vom Sinusknoten zum His-Bündel
$\overline{AP}$	mittlerer arterieller Druck
CI	Herzindex
D	Dobutamin
HR	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEDV	linksventrikulärer enddiastolisches Volumen
MAP	mittlerer arterieller Druck
NNP	Natriumnitroprussid
NS	nicht signifikant
P	Wahrscheinlichkeit
PAP	Druck in der A. pulmonalis
PCWP	pulmonalkapillärer Verschlußdruck
PVR	Widerstand im Lungenkreislauf
RAP	Druck im rechten Vorhof
SM	Schrittmacher
SVI	Schlagvolumenindex
SVR	Widerstand im Systemkreislauf
TTI	Tension time Index
VCF	Geschwindigkeit der zirkumferentiellen Faserverkürzung

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGEN	
EINLEITUNG	1
KLINISCHE PHARMAKOLOGIE	3
Dobutamin	3
1. Hämodynamik	4
2. Elektrophysiologische Eigenschaften	10
3. Sauerstoffverbrauch und Koronardurchblutung	13
4. Nebenwirkungen, Toxizität	14
5. Metabilisierung und Ausscheidung	14
6. Verhalten nach herzchirurgischen Eingriffen	15
Natriumnitroprussid	18
1. Hämodynamik	19
2. Sauerstoffverbrauch und Koronardurchblutung	25
3. Ventilations - Perfusionsverhältnis während Natriumnitroprussidinfusion	27
4. Effekte auf die Niere	28
5. Nebenwirkungen, Toxizität	28
6. Metabolisierung und Ausscheidung	29
Gleichzeitige Anwendung von Dobutamin und Natriumnitroprussid	29

	Seite
PATIENTEN UND METHODIK	36
Untersuchungsablauf	36
Messungen	37
Statistik	38
ERGEBNISSE	40
DISKUSSION	58
ZUSAMMENFASSUNG	71
LITERATURVERZEICHNIS	73
LEBENSLAUF	

Einleitung

Eine ernste Komplikation nach Herzoperationen stellt die postoperative Herzinsuffizienz mit einem low-output-Syndrom dar (19). Komplikationsrate und Mortalität stehen in direkter Beziehung zu der verminderten Förderleistung des Herzens (39). In dieser Situation kann durch positiv inotrope Substanzen die Auswurfleistung verbessert werden.

Die bevorzugte Therapie war die Gabe von Isoprenalin (31), jedoch wurde eine verbesserte Ventrikelfunktion häufig von einem erhöhten myocardialen Sauerstoffverbrauch und unerwünschten Nebeneffekten wie Tachycardien oder Arrhythmien begleitet (6), die das Absetzen der Therapie vor Erreichen einer verbesserten Pumpfunktion erzwangen. Man kann aber auf diese Substanzen nicht verzichten, vor allem beim Auftreten des Herzversagens nach Operationen an der Herz-Lungen-Maschine (37). TUTTLE und MILLS haben durch Modifikation der chemischen Struktur des Isoproterenol eine neue positiv inotrope Substanz, das Dobutamin, entwickelt. Bei Tierversuchen und klinischen Untersuchungen wurde Dobutamin getestet und eine selektiv positiv inotrope Wirkung mit geringen chronotropen und arrhythmogenen Auswirkungen beschrieben. Auch die Wirkung auf das Gefäßsystem bleibt unbedeutend (72, 70, 34).

Durch eine Verminderung der Nachbelastung des linken Ventrikels kann eine funktionelle Verbesserung der Pumpleistung herbeigeführt werden (21, 26, 44, 10, 11). Die Gabe von Vasodilatatoren vermindert den Widerstand im arteriellen und venösen Gefäßsystem und hat eine Verbesserung der ventrikulären Arbeit zur Folge (12, 15). Dadurch wird die Förderleistung des Herzens gesteigert (64, 21, 7, 55).

Bis jetzt wurden nur wenige Studien über die Wirksamkeit von gemeinsamer vasodilatierender und positiv inotroper Therapie beim Herzversagen veröffentlicht (47). Dabei kann besonders nach cardiochirurgischen Eingriffen die Herzfunktion durch vasodilatatorische Entlastung und positiv inotroper Stimulation entscheidend verbessert werden (47). Die Substanzen können in einem vergleichsweise niedrigen Dosierungsbereich gegeben werden. Das therapeutische Ziel der Steigerung des Herzzeitvolumens kann durch geschickte Dosiswahl ohne nennenswerten Frequenz- oder Druckanstieg erreicht werden, der myocardiale Sauerstoffverbrauch bleibt relativ gering (47).

Die Kombination von Natriumnitroprussid mit seiner isolierten Wirkung an der glatten Gefäßmuskulatur (49) und Dobutamin, das bei geringer Dosis eine selektiv positiv inotrope Herzwirkung zeigt (erst in sehr hohen Dosen hat Dobutamin eine vasodilatierende Wirkung) (70, 72, 2, 43), erscheint besonders geeignet.

Bei gleichzeitiger Infusion resultiert bei verschiedenartigen Angriffspunkten der oben genannten Medikamente eine vergleichbare Erhöhung des Auswurfvolumens (48, 47), auch wird eine additive Wirkung beobachtet.
In der vorliegenden Arbeit wird die Wirkung bei gleichzeitiger Anwendung von Natriumnitroprussid- und Dobutamin-Infusionen an herzchirurgischen Patienten mit einem postoperativen low-output-Syndrom auf die Hämodynamik im großen und kleinen Kreislauf untersucht.

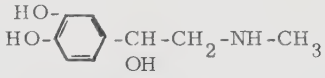
Klinische Pharmakologie

I. Dobutamin

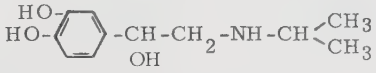
Dobutamin ist ein synthetisches Katecholamin, das sich von Isoproterenol ableitet. Es hat gleich starke positiv inotrope Eigenschaften, jedoch wenig chronotrope und arrhythmogene sowie eine geringe Wirkung auf das periphere Gefäßsystem (70).

Strukturformel

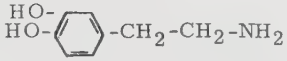
1. Adrenalin:



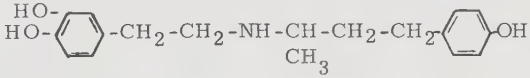
2. Isoproterenol:



3. Dopamin:



4. Dobutamin:



TUTTLE und MILLS, die 1975 Dobutamin entwickelten, erreichten dies durch eine Veränderung der Seitenketten von Isoproterenol. Durch einen Austausch der Hydroxylgruppe des Isoproterenol mit Hydrogen wurde das Auftreten von Herzfrequenzsteigerung und die Arrhythmieneigung sowie die Sinusknotenautomatie herabgesetzt. Die vasodepressorischen Effekte des Isoproterenol wurden der Methylgruppe zugeschrieben, die durch eine längere Alkylgruppe ersetzt wurde.

In verschiedenen Testreihen hat sich herausgestellt, daß Dobutamin die Herzleistung und die Kontraktilität ohne nennenswerte unerwünschte Nebenwirkungen, wie erhöhte Herzfrequenz oder Arrhythmie und ohne signifikante Änderung des peripheren Gesamtwiderstandes sowie des Aortendrucks zu steigern vermag. Aufgrund dieser Eigenschaften eignet sich dieses Medikament zur Behandlung von Zuständen des akuten Herzversagens, sei es durch Cardiomyopathie, Myocardinfakt oder nach cardiochirurgischen Eingriffen, also Zuständen, bei denen die inotrope Stimulation des Herzens erwünscht ist (35).

1. Hämodynamik

Dobutamin verbessert selektiv die Myocardtätigkeit durch eine dosisabhängige Erhöhung des Zeitvolumens ohne häufiges Auftreten von Tachycardien (Tabelle 1). Die Auswurfleistung wird hauptsächlich durch ein erhöhtes Schlagvolumen und nur in geringerem Maße durch ein Ansteigen der Herzfrequenz vergrößert (35, 2).

Bei 10 Patienten mit schwerem Herzversagen infolge von Volumenüberlastung wurde von BEREGOVICH, J et al. eine durchschnittliche Erhöhung des Herzzeitvolumens um 83 % während Dobutamin-Infusion erreicht. Das mittlere Schlagvolumen stieg bei diesen Patienten durchschnittlich um 39 %, die Herzfrequenz um 31 % an (4).

Tachykardien oder Arrhythmien wurden bei keinem Patienten beobachtet (Abb. 1) (4).
Bei der intravenösen Gabe von Dobutamin konnte gezeigt werden, daß die Erhöhung des Schlagvolumens im Vordergrund steht.

Tabelle 1:

Durchschnittliche Erhöhungen in Herzfrequenz und Herzzeitvolumen bei steigenden Dobutamin-Konzentrationen. (Zusammenfassung von veröffentlichten Studien.)

	Herzfrequenz (Schläge/min.)				Herzzeitvolumen (l/min.)			
	Kontroll-wert	2,5	5	10	Kontroll-wert	2,5	5	10
Herzversagen durch Volumenüberlastung III - IV	98,5			105,2	3,1			5,6
Herzversagen III - IV	86	90	95	101	3,7	4,7	5,2	6,4
Herzversagen III - IV	90		99 (bei 7,3 mcg)		1,7		2,6 (7,3 mcg)	
Koronare Herzkrankheit, Cardiomyopathie mit Stauungszeichen	81,8	79	81,8	89,2				
nach Operationen	78,7	82	86	92,4	4,3	4,8	5,6	6,1

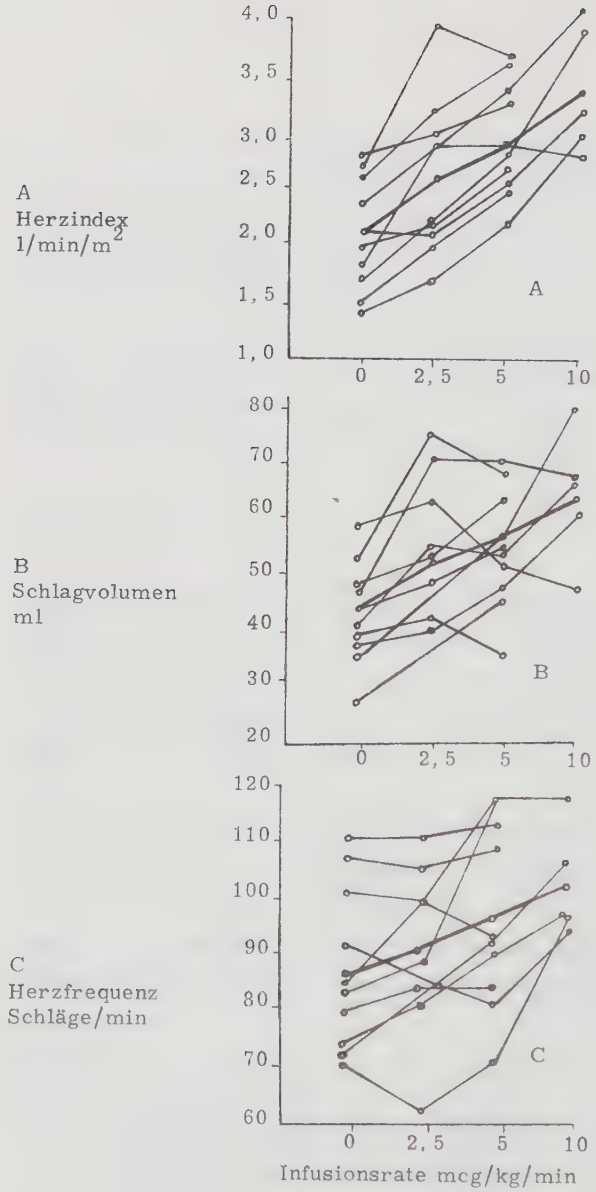


Abb. 1

Dosisabhängige Wirkungen von Dobutamin auf den Herzindex (A), Schlagvolumen (B), Herzfrequenz (C) bei Patienten in der Kategorie Herzversagen III - IV (4). Durchschnittliche Werte sind durch den dicken Strich gekennzeichnet.

In Dosen von 2,5 mcg/kg/min wurden signifikant erhöhte Werte für Schlagvolumen, Herzzeitvolumen und eine Erhöhung im linksventrikulären Druck erhalten. Selbst bei der Höchstdosis von 10 mcg/kg/min wurden keine deutlichen Auswirkungen auf Herzfrequenz, diastolischen und mittleren arteriellen Druck oder auf den linksventrikulären enddiastolischen Druck festgestellt (35) (Tabelle 2).

Die Verbesserung des Kontraktionsvermögens der Kammer kann durch eine Zunahme von dP/dt gezeigt werden. (Abb. 2) (35)
Andere Parameter der verbesserten Herzleistung zeigen sich in der dosisabhängigen Reduktion des pulmonalkapillären Verschlußdrucks, des linksventrikulären enddiastolischen Füllungsdrucks und des diastolischen Druckes in der A. pulmonalis (35, 2, 4, 42).

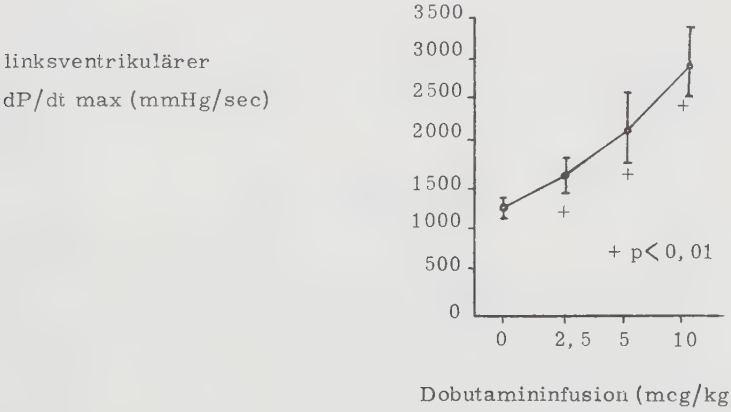


Abb. 2
Durchschnittliche Veränderungen im linksventrikulären dP/dt max. (Gruppe von 10 Patienten, die abgestufte Dobutamin-Infusionen erhielten) (35).

Tabelle 2: Hämodynamische Wirkungen von Dobutamin Infusionen bei 10 Patienten während einer diagnostischen Katheteruntersuchung (1)

	Kontroll-wert	Infusionsrate (mcg/kg/min 2,5	5,0	10
Herzfrequenz (Schläge/min)	81,8 ± 9	79 ± 9,8	81,8 ± 9,5	89,2 ± 7,3
Schlagvolumen (ml)	59 ± 11	69 ± 13 +	76 ± 13 +	73 ± 12 +
Herzzeitvolumen (L/min)	4,3 ± 0,56	4,8 ± 0,62 +	5,6 ± 0,6 +	6,14 ± 0,67 +
Syst. Aorten-Druck (mmHg)	126 ± 10	142,6 ± 16	47,1 ± 19	154 ± 21 "
Mittlerer Aorten-Druck (mmHg)	92,9 ± 6,7	102 ± 8,9	100 ± 10	102,5 ± 10,3
Diastolischer Aorten-Druck (mmHg)	75 ± 4	77 ± 5	75 ± 6	74,7 ± 6
Pulmonalart. Mitteldruck (mmHg)	23,6 ± 5	24,7 ± 4	22,1 ± 2,8	20,8 ± 2,5
Gesamtwiderstand der Peripherie (units)	24,9 ± 3,7	24,3 ± 3,8	18,4 ± 1,9 "	17,8 ± 2,4 "
Pulmonalwiderstand (units)	2,65 ± 0,98	2,28 ± 0,83	1,71 ± 0,52	1,54 ± 0,43
Linksventrikulärer enddiastolischer Druck (mmHg)	17,1 ± 3,5	15,8 ± 2,8	14,2 ± 2,3	12,4 ± 2,3
Linksventrikulärer dP/dt max (mmHg/sec)	1203 ± 127	1582 ± 425 +	2156 ± 425 +	3043 ± 620 +
Auswurfzeit (m/sec)	219 ± 13	206 ± 12	203 ± 8	208 ± 10
Arteriovenöse O_2-Differenz (ml/l)	52,3 ± 5,9	46,4 ± 5,4	43,8 ± 4,4 "	41 ± 3,9 "
Sauerstoffverbrauch	202 ± 10,3	201 ± 13	227 ± 15 "	233 ± 16 "

(mit koronarer Herzkrankheit, angina pectoris, stauungsbedingter Cardiomyopathie) Alle Patienten hatten einen Sinus-Rhythmus. Sie waren vorbehandelt mit Digoxin, Diuretica und Antikoagulantien; Medikamente wurden nicht abgesetzt. - Anwendung der Dobutamin Infusion in 5 % Dextrose in 10min. Abständen. Die Werte wurden vor und nach den Infusionen gemessen (35)

+ $p < 0,01$

" $p < 0,05$

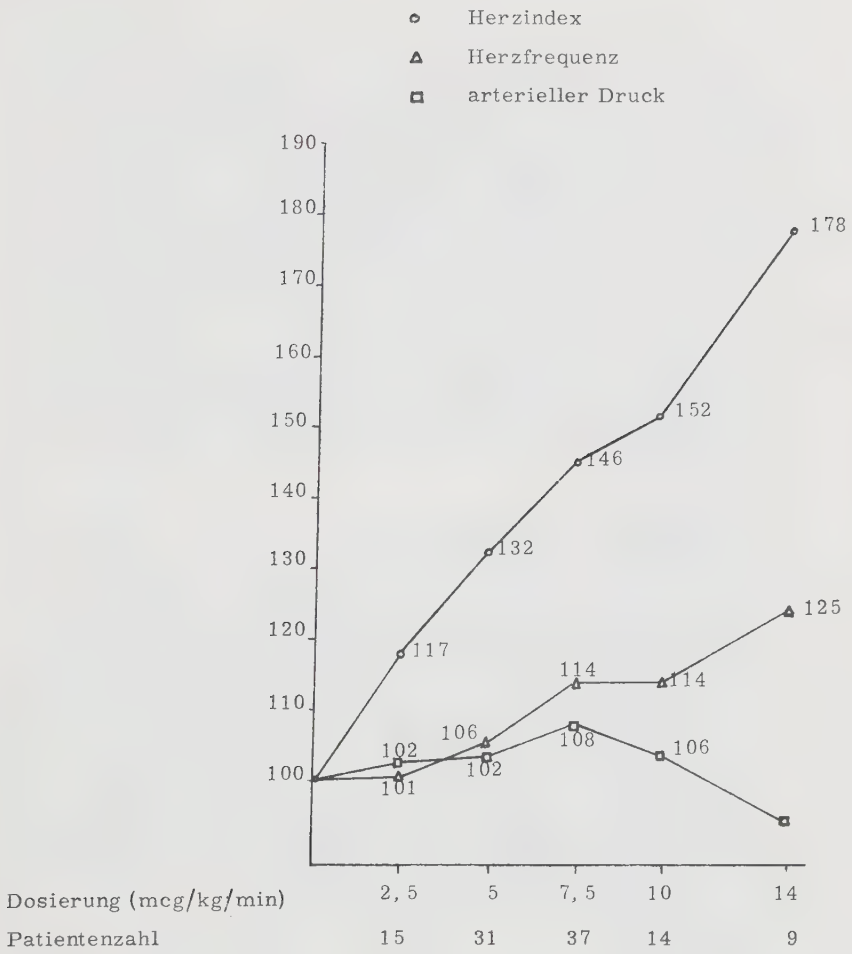


Abb. 3

Durchschnittliche Werte für den Herzindex, Herzfrequenz und arteriellen Blutdruck während Dobutamin-Infusion.

Patienten mit Herzinsuffizienz Grad II, III und IV (20).

Der systolische arterielle Druck steigt manchmal, möglicherweise Ausdruck des erhöhten Schlagvolumens, beträchtlich an. Der diastolische und mittlere arterielle Druck bleiben jedoch nahezu auf Ausgangswerten (60, 35, 2). Die stabile Lage des mittleren Blutdrucks legt die Vermutung nahe, daß die inotrope Wirkung von Dobutamin unabhängig von der chronotropen Wirkung abläuft. Die geringe chronotrope Wirkung kann man nicht allein auf eine reflektorische vagale Verlangsamung der Herzfrequenz zurückführen (die auf einen erhöhten Aortendruck folgt) (Abb. 3). Obwohl Dobutamin den Arteriendruck nicht erheblich ändert, reduziert es den Gesamtwiderstand im peripheren Gefäßsystem durch ein erhöhtes Herzzeitvolumen (2, 4, 35, 43, 42).

2. Elektrophysiologische Eigenschaften

Die A-V Überleitung wurde von Dobutamin in Dosen zwischen 10 und 15 mcg/kg/min signifikant verkürzt, während die intraventrikuläre Leitung unbeeinflußt blieb. Auch bei von Schrittmachern induzierten Frequenzen von 100, 120 und 140 Schlägen/min wurde die A-V Überleitung nicht verlängert. Diese Beobachtungen wurden bei 6 Patienten gemacht, denen jeweils ein His Bündel EKG abgeleitet wurde. Dobutamin wurde in Dosen zwischen 5 und 15 mcg/kg/min infundiert. jede Dosis wurde 15 Minuten lang verabreicht (8)
(Tabelle 3)

Tabelle 3

	kein Medikament	5 mcg/kg/min	10	15
Frequenz (Schläge/min)	74 ± 19	78 ± 5,1	99 ± 5,6 a:	113 ± 7,4 a
A-H Intervall (msec)spontan	108 ± 9,7	100 ± 8,5	83 ± 9,4 b	78 ± 9,3 a
SM 100	120 ± 9	125 ± 17	83 ± 16	105 ± 20
SM 120	147 ± 17 d	152 ± 21	90 ± 11 :	98 ± 17
SM 140	177 ± 13 d	171 ± 25 f	95 ± 15 c	95 ± 11 "b
HV-Intervall (msec)spontan	6,0 ± 9,6	60 ± 8,1	56 ± 8,7	53 ± 6,7 a
SM 100	60 ± 6,2	57 ± 7,3	51 ± 7,5	50 ± 15
SM 120	55 ± 7,2	53 ± 7,8	60 ± 9,4	53 ± 9,3
SM 140	54 ± 7,7	54 ± 7,2	57 ± 12	58 ± 9,3

Elektrophysiologische Effekte des Dobutamin (8)
: Signifikanzunterschiede zu den Kontrollwerten ohne Medikamente
"Signifikanzunterschiede zu den Kontrollwerten ohne Schrittmacher
: a = $p < 0,01$ " d = $p < 0,01$
b = $p < 0,02$ e = $p < 0,02$
c = $p < 0,05$ f = $p < 0,05$

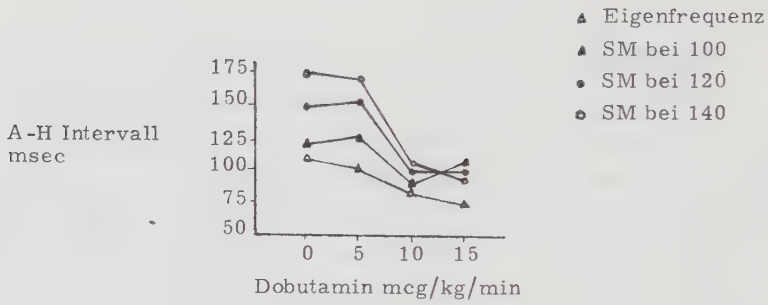


Abb. 4:

Veränderungen des A-H Intervalls während Spontan- und Schrittmacherrhythmus bei steigenden Dobutamin-Dosierungen. (8)

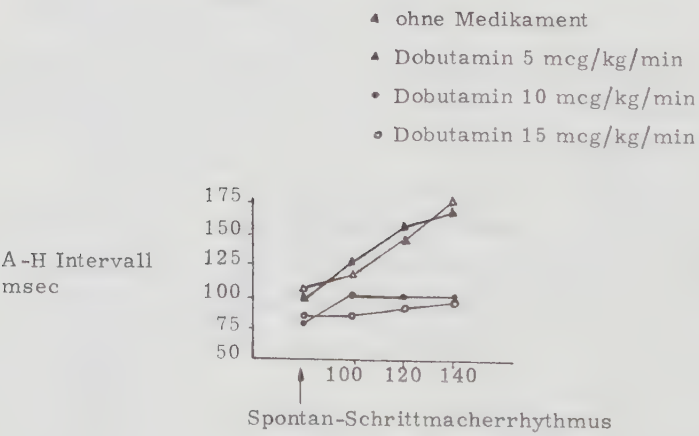


Abb. 5:

Veränderungen des A-V-Intervalls mit steigendem Schrittmacherrhythmus bei Patienten mit unterschiedlich i.v. verabreichten Dobutamin-Konzentrationen (8).

3. Sauerstoffverbrauch und Koronardurchblutung

Der Sauerstoffverbrauch wird wie bei anderen Katecholaminen durch die direkte positiv inotrope Wirkung verstärkt. Da jedoch durch Dobutamin weder die Herzfrequenz noch der arterielle Blutdruck erheblich gesteigert werden, ist der Sauerstoffverbrauch geringer als bei anderen Katecholaminen (2).

MEYER, SL et al. maßen die Veränderungen der Koronardurchblutung bei drei Patientengruppen während einer Dobutamin-Infusion mit 8 mcg/kg/min. Die erste Gruppe hatte ein normales Koronarangiogramm, die zweite Gruppe schwere, diffuse Veränderungen aller drei Koronararterien, die dritte Gruppe schwere Stenosen der art. coronaria sinistra ant., ramus descendens. Die Durchblutung bei der ersten Gruppe erhöhte sich um 137 %, das örtliche Durchblutungsmuster zeigte sich homogener. Bei der zweiten Gruppe war nur eine geringfügige Durchblutungsverbesserung von 24 % festzustellen, auch ergab sich ein inhomogenes Durchblutungsmuster. In der dritten Gruppe lagen die Ergebnisse zwischen denen der ersten und zweiten Gruppe, die Durchblutungsverbesserung betrug 47 % (46).

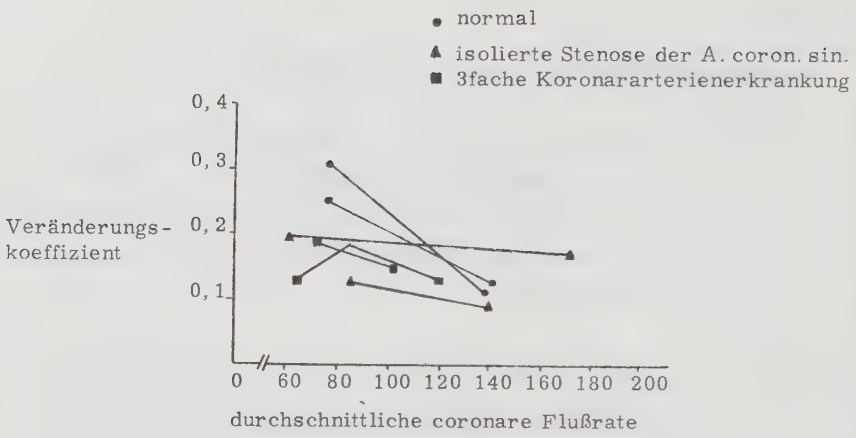


Abb. 6:

Vergleich der durchschnittlichen coronaren Flußrate und Homogenität des Durchblutungsmusters vor und nach Dobutamin-Infusion (46). Gemessen bei 8 Patienten; die Ordinate steht für den Koeffizienten der veränderten regionalen Durchblutung, ein Index der regionalen Durchblutungsheterogenität. Bei zwei Patienten mit schweren Veränderungen aller drei Koronararterien verstärkte sich die Durchblutungsheterogenität mit Dobutamin. Bei Normalpersonen zeigte sich ein Absinken der Heterogenität.

4. Nebenwirkungen, Toxizität

Bei der tierexperimentellen Anwendung an Mäusen kam es nach Injektion der halben Letaldosis (LD_{50} = ca. 70 mg/kg) zu Erschöpfungszuständen, oft zum Tod des Tieres in den ersten Minuten. Bei den überlebenden Tieren wurde als Zeichen der Vergiftung Speichelfluß beobachtet (20).

In therapeutischen Dosen beim Menschen wurden außer leichten Herzsensationen, wie "verstärkter Herzschlag" keine Nebenwirkungen gefunden.
Zeichen, die für eine Tachyphylaxie sprechen, sind nicht vorhanden.

5. Metabolisierung und Ausscheidung

Während einer 15 Minuten dauernden Dobutamin-Infusion (untersucht im ELI-LILLY Forschungslabor) in der Dosierung 2 mcg/kg/min erreichten die Serumwerte eine maximale Höhe von 20 mcg/ml und sanken innerhalb von 5 Minuten nach Beendigung der Infusion auf 3 mcg/ml/ml ab. Die Elimination aus dem Plasma geht rasch vor sich, die Plasmahalbwertszeit beträgt ungefähr 2 Minuten. Dobutamin wird durch Methylierung und Konjugation mit Glucuronsäure metabolisiert. Die Glucuronidkonjugate werden über die Nieren ausgeschieden, zum größten Teil innerhalb der ersten zwei Stunden nach Ende der Infusion, der Rest innerhalb weiterer 6 Stunden (20).

6. Das Verhalten von Dobutamin bei Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen

Dobutamin hielt den arteriellen Blutdruck bei Patienten nach Operation unter Benutzung der Herzlungenmaschine aufrecht, auch wenn der Druck im linken Vorhof vorübergehend durch den Blutverlust gesenkt war. Dies wurde in einer Studie gezeigt, bei der zwei Gruppen von jeweils 10 Patienten Dobutamin in der Dosierung von 5 (Gruppe 1) oder 10 (Gruppe 2) mcg/kg/min infundiert bekamen. Die Patienten litten entweder an einer Herzklappenveränderung oder an einer koronaren Herzkrankheit. Alle waren herzinsuffizient, Grad III oder IV,

bei allen wurden praeoperativ erhöhte linksventrikuläre enddiastolische Füllungsdrucke gefunden. Die durchgeführten Operationen waren Mitralklappenersatz, Aortenklappenersatz, Ersatz von zwei Klappen oder ein aortocoronarer Bypass (69).
Dobutamin wurde mittels einer Infusionspumpe in einem Zeitabschnitt von 10 Minuten infundiert. Während der Testzeit wurden keine anderen Medikamente gegeben. Die hämodynamischen Parameter wurden vor und nach der Infusion von Dobutamin gemessen, EKG wurde aufgezeichnet und während der gesamten Infusion auf Arrhythmien und Herzfrequenz beobachtet. Das Herzzeitvolumen stieg bei 9 von 10 Patienten in beiden Gruppen an (Abb. 7).
Keine der beiden Patientengruppen zeigte eine signifikante Erhöhung der Herzfrequenz (69).
Der mittlere arterielle Blutdruck stieg um 18 % in Gruppe 1 und um 25 % in Gruppe 2. Korrespondierende Erhöhungen waren im systolischen und diastolischen Blutdruck zu finden.
Während der gesamten Testzeit wurden nur bei 2 Patienten (aus je 1 Gruppe) gelegentliche ventrikuläre Extrasystolen beobachtet (69).

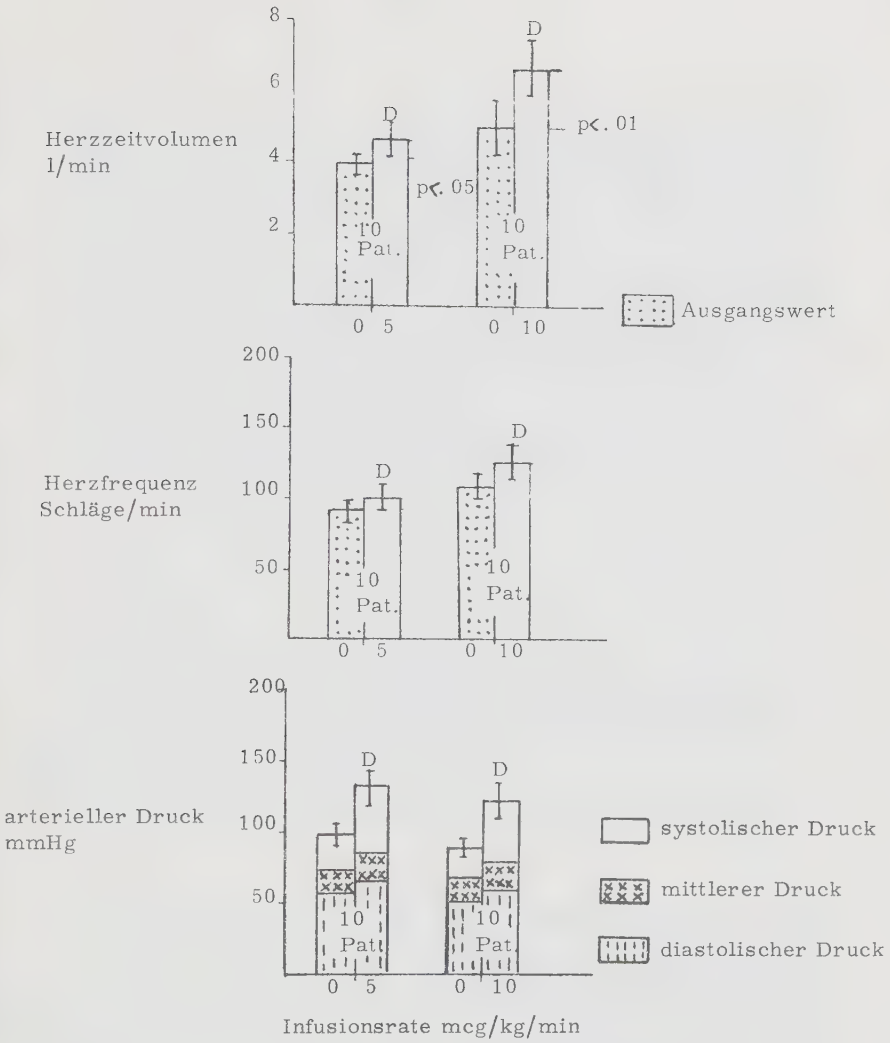


Abb. 7:

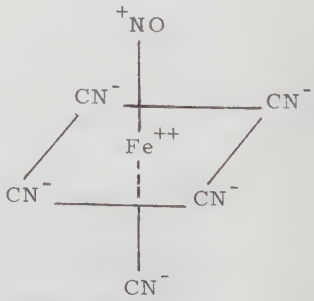
Veränderungen im Herzzeitvolumen, Herzfrequenz und arteriellem Blutdruck. (Während Dobutamin-Infusion bei Patienten direkt nach Operationen an der Herz-Lungen-Maschine (69).

Im Rahmen einer anderen Untersuchung von SAKAMOTO, T et al. wurde Dobutamin bei 21 Patienten in der frühen Phase nach Operationen am offenen Herzen angewendet. Der durchschnittliche Herzindex stieg dabei von Ausgangswerten um 2, 52 l/min/qm Körperoberfläche auf 3, 38 l/min/qm bei einer Dosierung von 8 mcg/kg/min, die Herzfrequenz stieg von 89 auf 110 Schläge/min, der arterielle systolische Blutdruck stieg von 129 auf 147 mmHg. Der mittlere arterielle Blutdruck, der arterielle diastolische Druck, der mittlere Pulmonalarteriendruck und der diastolische Pulmonalarteriendruck blieben unverändert. Es kamen keine Arrhythmien vor (60).

II. Natriumnitroprussid

Natriumnitroprussid ist ein schnellwirkender Vasodilatator mit einem spezifischen Effekt auf die glatte Gefäßmuskulatur, ohne Einwirkung auf die Herzmuskulatur oder übrige glatte Muskulatur. Es beeinflußt weder das autonome, noch das zentrale Nervensystem (52). Natriumnitroprussid besteht aus 1 Eisenkern mit 5 angelagerten Cyanidgruppen und einer NO-gruppe

Abb. 8: Schematische Darstellung von Nitroprussid. Das Molekül hat eine negative Ladung und muß mit Kationen verbunden werden, wie z. B. 2 Na-Gruppen bei NNP.



1929 wurde diese Substanz von JOHNSON, CC (36) zur Therapie der hypertensiven Krise in die Klinik eingeführt, nachdem er umfassende Tierversuche mit Natriumnitroprussid unternommen hatte. Diese überzeugten ihn, daß der hypotensive Effekt mit sehr niedriger Dosierung und ohne Gefahr der Cyanidvergiftung erreicht werden kann. Er schrieb die vasodilatierende Wirkung der Nitrosogruppe zu, die eine nitritähnliche Wirkung auf die glatte Muskulatur hat, wobei sie jedoch 50 - 1000 stärker und länger anhaltend ist als die des Natriumnitrit .
NNP greift an der glatten Muskulatur der Gefäße an, wie in Versuchen an isolierten Aortenstreifen von Kaninchen gezeigt wurde. Es kann von Norepinephrin hervorgerufene Kontraktionen in einer Konzentration von 5×10^{-8}M aufheben. Auch bei sehr hohen antihypertensiven Dosen wurde keine Auswirkung auf die Uterus- und Duodenalmuskulatur entdeckt (51). Eine auf die glatte Uterusmuskulatur entspannende Wirkung zeigte sich erst bei 100fach erhöhten Dosen und auch dann ohne Auswirkung auf die Herzmuskulatur (36). Das Molekül wirkt direkt und gleich an den arteriellen Widerstands- und venösen Kapazitätsgefäßen (der therapeutische Bereich liegt bei 0,7 mcg/kg/min) (52).

1. Hämodynamik

In Untersuchungen von SCHLANT, RC et al. (64) und vielen folgenden über die Gefäßwirkung von Natriumnitroprussid (10, 29, 58, 64) wurde die deutlich senkende Wirkung vor allem auf den arteriellen Blutdruck, aber auch auf den peripheren Gesamtwiderstand beobachtet. Von MILLER, RR et al. wurde das Medikament an 12 Patienten (9Männer, 3 Frauen) mit angiographisch gesicherter koronarer Herzkrankheit untersucht. Neun Patienten hatten einen Herzinfarkt, 10 Patienten eine Herzinsuffizienz mit linksventrikulär enddiastolischen Drucken von über 12 mmHg.

Jeder Patient nahm täglich Digoxin. Bei allen Patienten zeigte sich nach 10minütiger NNP-Infusion in gleichbleibender Dosierung ein Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks. Der Wert fiel von 88, 2 ± 4, 5 mmHg auf 73, 4 ± 3, 4 mmHg. Bei keinem der Patienten trat eine Veränderung der Herzfrequenz auf.
Der LVEDP fiel bei jedem Patienten von durchschnittlich 18, 5 auf 9, 9 mmHg. Bei einem LVEDP unter 18 mmHg war der prozentuale Abfall größer, ca. 57 %, und gleichzeitig fiel der Schlagindex ab, während bei einem LVEDP über 18 mmHg der Abfall ca. 35 % betrug und der Schlagindex erhöht wurde. Die Reaktion des Herzindexes auf NNP war von der Reduktion der Ausgangshöhe des LVEDP abhängig: Werte über 10 mmHg zeigten einen signifikanten Anstieg des Herzindex, während bei Werten unter 10 mmHg keine Veränderungen auftraten (49).

Der Schlagindex wurde wurde bei einem LVEDP zwischen 15 und 20 mmHg erhöht, während bei niedrigeren Werten ein Abfall dieses Parameters registriert wurde. In diesen Situationen konnte der Schlagindex durch NNP-Infusion mit gleichzeitiger Volumensubstitution erhöht werden (49).

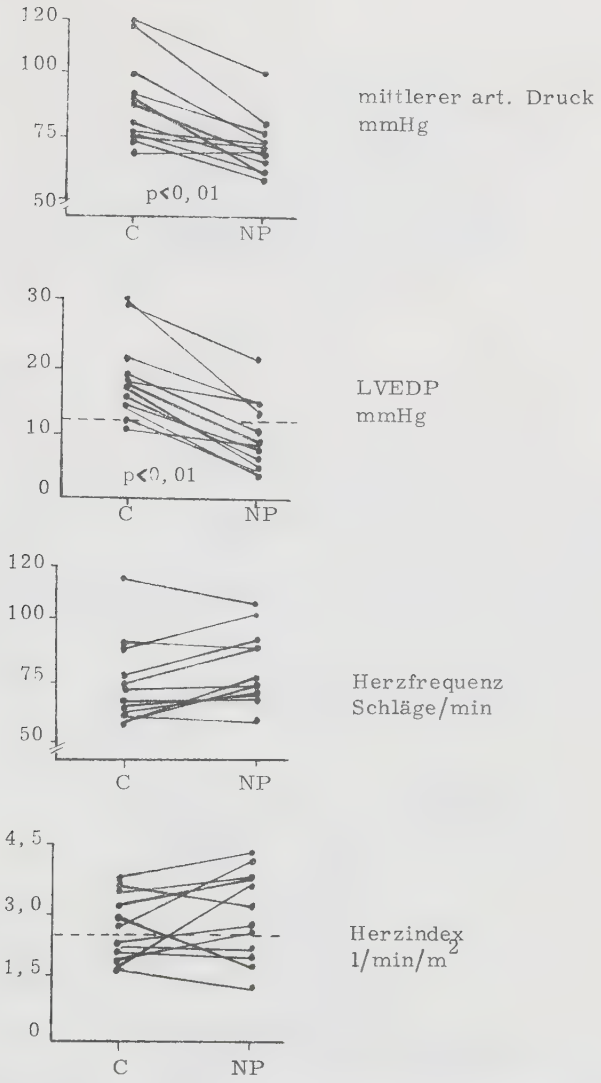
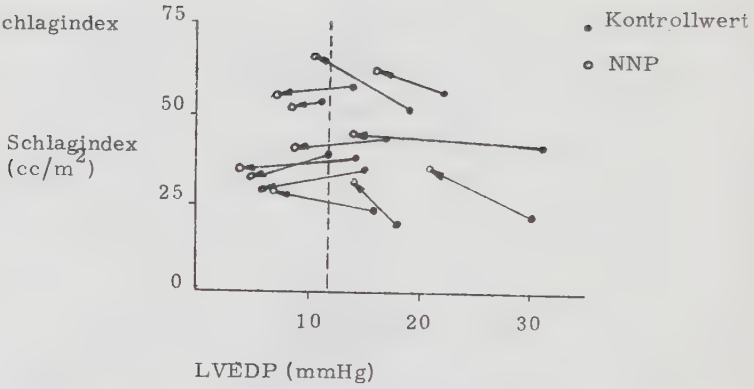


Abb. 9: Wirkungen von NNP auf den mittleren arteriellen Blutdruck, LVEDP, Herzfrequenz und Herzindex. (49)
Die gestrichelte Linie zeigt den oberen Grenzwert für normale LVEDP und den unteren Grenzwert für den Herzindex an.

Abb. 10: Schlagindex



Relation zwischen LVEDP und Schlagindex vor und während der NNP-Infusion (49).

Die vertikale, gestrichelte Linie zeigt den oberen Grenzwert für LVEDP an.

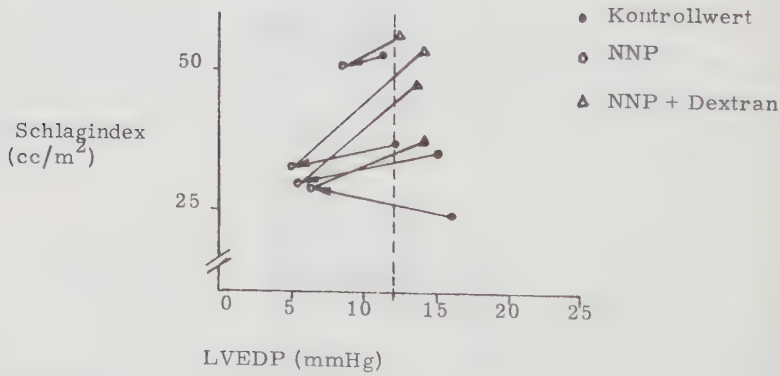


Abb. 11: Schlagindex mit Dextran-Infusion

Wirkung von Volumensubstitution auf die Relation zwischen LVEDP und Schlagindex während NNP-Infusion (49). Die vertikale, gestrichelte Linie zeigt den oberen Grenzwert für LVEDP. Die durchschnittliche Auswurfrate stieg von 0,47 auf 0,55 an.

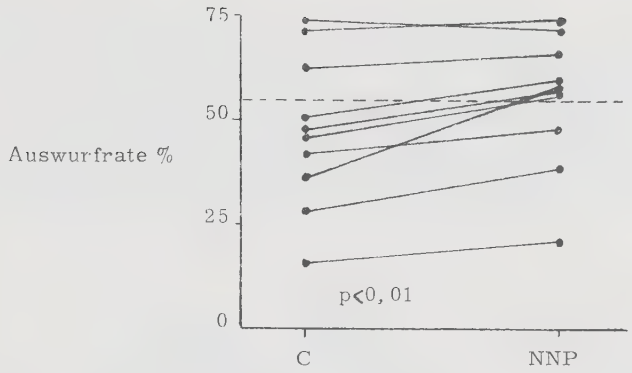


Abb. 12: Effekt von NNP auf die linksventrikuläre Auswurfrate. Die gestrichelte, horizontale Linie zeigt den unteren Grenzwert für normale Auswurfrate an (49). Die Auswurfrate erhöhte sich bei 7 Patienten mit erniedrigten Ausgangswerten, und 4 dieser Patienten erreichten Normalwerte.
Bei 6 von 7 Patienten zeigte sich ein Anstieg des isovolumetrischen Indexes für die linksventrikuläre Kontaktilität $(dP/dt_{50})/LVEDV$.

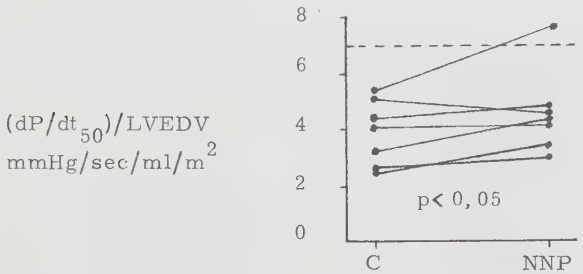


Abb. 13: Wirkungen von NNP auf den isovolumetrischen Index der linksventrikulären Kontraktilität (49).
LVEDV = die Steigerungsrate des Ventrikeldruckes (dP/dt) bei einem entwickelten Druck von 50 mmHg.

Der durchschnittliche Ausgangswert von 3, 9 wurde auf 4, 6 mmHg/ sec/ml/m^2 erhöht.

Der Auswurfindex der Kontraktilität einer durchschnittlichen zirkumferentiellen Faserverkürzungsgeschwindigkeit erhöhte sich bei allen 10 Patienten nach NNP-Infusionen um durchschnittlich 0, 24 circ/sec.

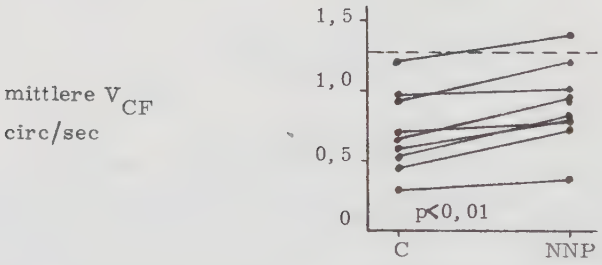


Abb. 14: Nitroprussid-Wirkung auf den Auswurfindex der Kontraktilität durchschnittliche V_{CF}= durchschnittliche Geschwindigkeit der zirkumferentiellen Faserverkürzung (49).

Die horizontale, gestrichelte Linie zeigt den unteren Grenzwert an. Das Ausmaß der segmentalen Verkürzung des linken Ventrikels war während der Systole vergrößert.

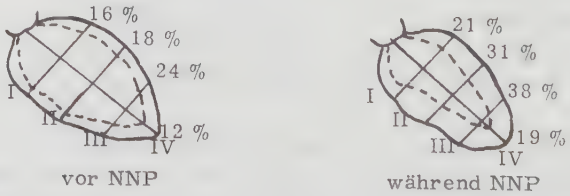


Abb. 15: Prozentuale Verkürzung des linken Ventrikels während der Systole. (Dargestellt in der rechts-anterioren schrägen Lage während Angiographie, vor und während NNP-Infusion (49). Die Verkürzung wurde anhand von 4 Achsen untersucht.)

2. Sauerstoffverbrauch und Koronardurchblutung

In bezug auf den myocardialen Sauerstoffbedarf wurden der Tension-time-Index und der enddiastolische Volumenindex gemessen. Bei jedem Patienten verminderte sich der Anspannungszeitindex von einem durchschnittlichen Wert von 3300 auf 2600 mmHg/sec/min.

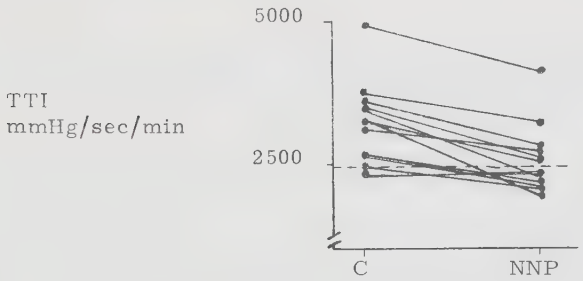


Abb. 16:
NNP-Wirkung auf einen Parameter des myocardialen Sauerstoffverbrauchs, den Tension-time-Index. Die gestrichelte, horizontale Linie zeigt den unteren Grenzwert an. (49)

Ähnlich wurde der Index für das LVEDV von 113 auf 92 cc/m^2 auf NNP hin reduziert.

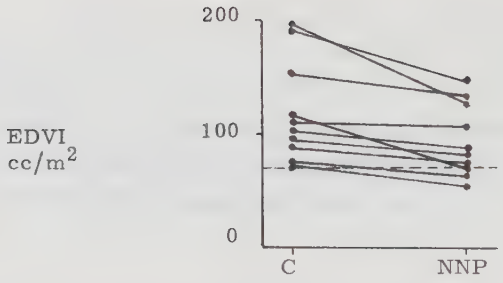


Abb. 17: Enddiastolischer Volumenindex. Die gestrichelte, horizontale Linie zeigt den unteren Grenzwert an (49).

Der totale Gesamtwiderstand fiel bei jedem Patienten nach NNP-Infusion. Der durchschnittliche Ausgangswert von 1590 fiel auf 1310 dyn/sec/cm^{-5} (Abb. 18).

Der Widerstand im Unterarmgefäßsystem fiel ebenfalls bei jedem Patienten von durchschnittlich 46 auf 37 mmHg/ml/100 gm/min ab. Der Venentonus, der durch Verschlußtechnik gemessen wurde, wurde durch NNP von durchschnittlich 14,2 auf 10,1 mmHg/cc gesenkt.

Zusätzlich wurde das venöse Volumen des Unterarms vergrößert (49).

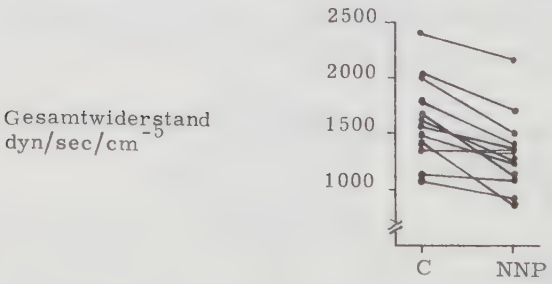


Abb. 18: NNP-Wirkung auf den Gesamtwiderstand (49).

Die Reduktion des arteriellen Blutdrucks und des Gesamtwiderstandes im peripheren Gefäßsystem wird von Veränderungen der Herztätigkeit begleitet. Das Herzzeitvolumen erhöht sich durchschnittlich um ca. 30%, die Herzfrequenz nimmt im Mittel um 16,7 % zu (32).
Durch die Vasodilatation in der Peripherie wird der LVEDP reduziert. Damit ist der Widerstand für die linksventrikuläre Auswurfarbeit geringer. Es resultiert eine Vergrößerung des Schlagvolumens. Der Sauerstoffverbrauch des Myocards ist geringer, Parameter dafür sind das verminderte enddiastolische Volumen und der erniedrigte systolische Druck, wodurch die Wandspannung des Ventrikels, die eine determinierende Größe des Sauerstoffverbrauchs darstellt, kleiner wird (49).

ROWE, GG et al.(58) haben die hämodynamischen Wirkungen von Natriumnitroprussid auf die Koronardurchblutung an Hunden gemessen. Mit einer Dosis die den arteriellen Druck um 8 % senkte, wurde eine um 53 % gesteigerte koronare Durchflußrate und ein um 30 % höherer Sauerstoffgehalt im Koronarsinus erreicht. Das Herzzeitvolumen stieg um 30 % als erwartungsgemäße Reflexreaktion auf den um 26 % gesunkenen peripheren Widerstand. Die Erhöhung der Koronardurchblutung und des Sauerstoffgehalts im Koronarsinus deuteten ROWE et al. als Ausdruck einer verbesserten myocardialen Durchblutung und Sauerstoffversorgung.

3. Das Verhältnis von Ventilation und Perfusion der Lunge während NNP-Infusion

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz infolge Volumenüberlastung wurde die Auswirkung von NNP auf die Lungenfunktion überprüft. Bei einem erhöhten Herzindex, einem geringeren Gesamtwiderstand im peripheren Gefäßsystem und einem Absinken des diastolischen Druckes in der

A. pulmonalis zeigte sich ein Absinken des art. PO_2-Wertes und ein Ansteigen des venösen PO_2-Wertes, während das pH und der PCO_2 konstant blieben. Das weist daraufhin, daß bei stauungsbedingter Herzinsuffizienz während NNP-Gabe die Perfusion der Lunge zunimmt, jedoch ohne eine Veränderung der Ventilation (50).

4. Effekte auf die Niere

PAGE, JH hat die Effekte des Natriumnitroprussid auf die Niere untersucht (51).
Bei normalen Tieren fand er eine erhöhte, bei hypertensiven Hunden dagegen eine erniedrigte PAH-Clearance.
An isolierten gesunden Hundenieren beobachtete er als Natriumnitroprussidwirkung eine vermehrte Nierendurchblutung und eine erhöhte Natriumausscheidung. Beim lebenden Tier resultierte jedoch durch den Blutdruckabfall eine dazu in Relation stehende Abnahme der renalen Funktionen, die er mit Hilfe der PAH- und Inulinclearance maß (51).
Als Reaktion auf die deutliche Blutdrucksenkung wurden erhöhte Renin Aktivitäten im gesamten venösen Blut, vor allem im venösen Nierenblut, gefunden, was ein Hinweis auf die vermehrte Nierendurchblutung ist (52).

5. Nebenwirkungen, Toxizität

Die Skala der Nebenwirkungen in therapeutischen Dosen ist vielfältig. So können zum Beispiel Kopfschmerzen und Allergien, die sich in Hauterscheinungen äußern, auftreten (73).

Im Tierexperiment treten bei sehr hohen Dosen (2-5mg/kg/KG, Letaldosis 20 mg/100 ml) tetanische Krämpfe auf. Vorher zeigen sich Zittern,

Atemnot, Erbrechen und Steifigkeit.
Das Blut weist bei der Cyanidvergiftung den typischen Geruch nach Bittermandel auf (52).
Vergiftungserscheinungen beim Menschen, die bei Serumkonzentrationen von 5 - 10 mg/ml auftreten. kündigen sich durch Müdigkeit und Übelkeit an. Es folgen Anorexie, Desorientiertheit, Muskelspasmen und Psychosen, Todesfälle mit Natriumnitroprussid während Operationen mit induzierter Hypotension kamen durch Überdosierung der Substanz vor, wobei eine sogenannte Cyanidresistenz vermutet wurde. Es lag aber offenbar eine Unfähigkeit des Organismus zur Entgiftung des Cyanids vor. Man rät deshalb eine Dosierung von 3,5 mg/kg nicht zu überschreiten (68).

6. Metabolisierung und Ausscheidung

Das Natriumnitroprussidmolekül enthält 5 Cyanidgruppen. Dieses Cyanid (CN^-) wird vom Molekül abgespalten und teilweise in das relativ ungiftige Thiocyanat überführt durch ein hepatisches und renales Enzymsystem Rhodanase, eine Sulfhydryltransferase. (68) Thiocyanat wird über die Niere ausgeschieden. Bei intakter Nierenfunktion beträgt die Halbwertszeit 1 Woche. Tachyphylaxie wurde nicht beobachtet (52).

Gleichzeitige Anwendung von Dobutamin und Natriumnitroprussid

Eine vergleichende Studie wurde von MIKULIC, E et al. an 21 stationären Patienten mit Herzinsuffizienz Grad III - IV mit Stauungszeichen ausgeführt. Bei 11 Patienten war die Herzinsuffizienz nicht ischaemiebedingt, teils auf alkoholtoxische Schädigung zurückzuführen, bei 10 Patienten resultierte sie aus schweren Veränderungen der Koronararterien,

z. T. war schon ein Myocardinfarkt vorausgegangen. Die Patienten wurden mit Digitalis und Diuretica behandelt, die Digitalis-Behandlung wurde beibehalten.

Tabelle 4 zeigt die Ausgangswerte aller Patienten auf. Während der Infusion von NNP berichteten die meisten Patienten über eine Erleichterung ihrer Atemnot. Einige Patienten, die vorher einen somnolenten Eindruck machten, schienen während der Infusion aufzuwachen. Ähnliche Auswirkungen waren während Dobutamin-Infusion zu beobachten. Die Herzfrequenz blieb während NNP unverändert, das Herzzeitvolumen stieg erheblich. Eine signifikante Reduktion wurde im art. Blutdruck, im Pulmonalarteriendruck, im Druck des Systemkreislaufs und des Lungenkreislaufs gemessen. Nach Beendigung der NNP-Infusion kehrten die Druckverhältnisse und das Herzzeitvolumen auf die Ausgangswerte zurück (47).

Während der Dobutamin-Infusionen stiegen der systolische-arterielle Blutdruck und das Herzzeitvolumen signifikant an, während der Pulmonalarteriendruck der pulmonale Verschlußdruck und der Widerstand im Gesamtkreislauf sowie in der Lungenstrombahn absanken. Die Herzfrequenz veränderte sich nicht (47).

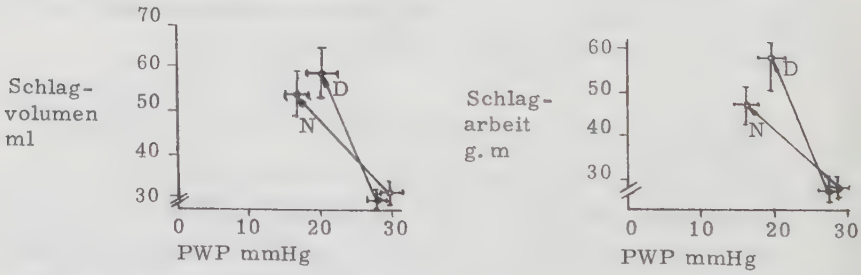


Abb. 19: Beziehung zwischen pulmonalem Verschlußdruck und Schlagvolumen oder Schlagarbeit während Dobutamin und NNP. Beide Medikamente verschoben die Funktionskurve des linken Ventrikels in ähnlicher Weise nach oben und links (47).

	Herz-frequenz	Syst. art. P.	Diast. art. P.	$\overline{AP}$	Pulm. art. P.	PCW	Herz-zeitvol.	Herz-index	SVR	PVR
Ausgangs-werte	97,3	126,1	81,8	95,1	39,9	29,1	2,9	1,6	2339	330
NNP	95,3	116,0	73,0	86,2	27,1	16,6	5,0	2,8	1254	189
Kontrolle	98,1	126	81,5	95,0	39,2	28,0	2,8	1,5	2388	341
Dobutamin	102,5	141,2	82,2	99,3	34,1	20,2	5,8	3,1	1350	193
	Schläge/min	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	l/min	l/min/qm	dyn/sec/cm^{-5}	

PCW = Pulmonaler Verschlußdruck

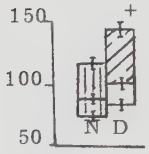
SVR = Totaler Gesamtwiderstand im Körperkreislauf

PVR = Widerstand im Pulmonalkreislauf

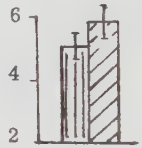
$\overline{AP}$ = mittlerer art. Druck

Tabelle: 4 Hämodynamische Auswirkungen von NNP und Dobutamin (bei 12 Patienten mit stauungsbedingtem Herzversagen) (verändert nach 47).

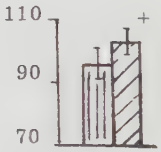
Die Ausgangswerte waren beinahe identisch, so daß beide Medikamente in ihren Auswirkungen direkt vergleichen werden konnten.



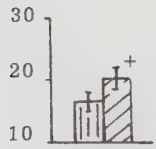
art. Druck
mmHg



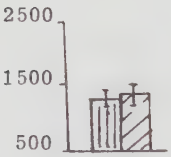
HZV
l/min



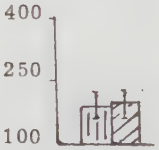
Herzfrequenz
Schläge/min



PWP
mmHg



SVR
dyn/sec/cm^{-5}



PVR
dyn/sec/cm^{-5}

Abb. 20: Vergleich der hämodynamischen Wirkungen von N und D.
+ bedeutet Signifikanz-Unterschiede (47).

art. Druck)
Herzfrequenz) waren bei Dobutamin-Infusion höher
PWP)
Widerstand im Systemkreislauf)
" " Pulmonalkreislauf) waren ähnlich verringert

Die Dynamik des linken Ventrikels war bei NNP und D unterschiedlich (siehe Abb. 20).

Die Auswurfzeit wird durch NNP verlängert, während Dobutamin keine Veränderung nach sich zieht. Das Schlagvolumen während Dobutamin-Infusion ist etwas höher, die mittlere Auswurfrate während der Systole bei Dobutamin ist auch höher als während NNP-Infusion, beide Medikamente erhöhen jedoch diese Parameter deutlich über die Ausgangswerte (47).

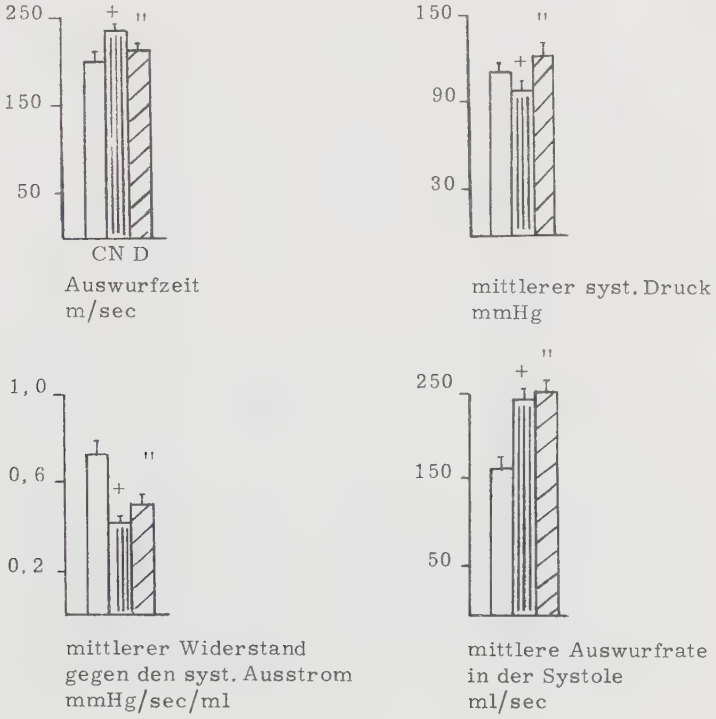


Abb. 21: Die Dynamik des linken Ventrikels während Dobutamin-und NNP-Infusion (47).

\+ bedeutet Signifikanz-Unterschiede in bezug auf die Ausgangswerte

" bedeutet Signifikanz-Unterschiede zu NNP

Tabelle 5:

	HR	Syst. art. P.	Diast. AP	Mittl. AP	Mittl. PA	PCWP	HZV	CI	SVR	PVR
Ausgangs-wert	97,2	116,2	71,2	83,8	42,3	25,0	2,7	1,5	2294,8	516,5
N	89,6	105,2	60,6	73,4	27,3	12,5	3,4	1,9	1565,0	379,5
D	89,6	126,4	65,0	81,8	32,8	16,5	4,1	2,3	1509,8	274,7
N + D	94,0	111,2	58,0	72,2	25,5	10,5	5,5	3,1	958,4	199,5

Hämodynamische Auswirkungen von NNP + Dobutamin, allein und zusammen bei 5 Patienten mit Herzversagen (abgeändert nach 47).

HR = Herzfrequenz
PCWP = Pulmonalkapillärer Verschlußdruck
HZV = Herzzeitvolumen
CI = Herzindex
SVR = Widerstand im Systemkreislauf
PVR = Widerstand im Pulmonalkreislauf

Bei gleichzeitiger Infusion von Dobutamin und NNP waren die hämodynamischen Auswirkungen größer als bei gleichen, unabhängig voneinander verabreichten Dosierungen (Tabelle 5).

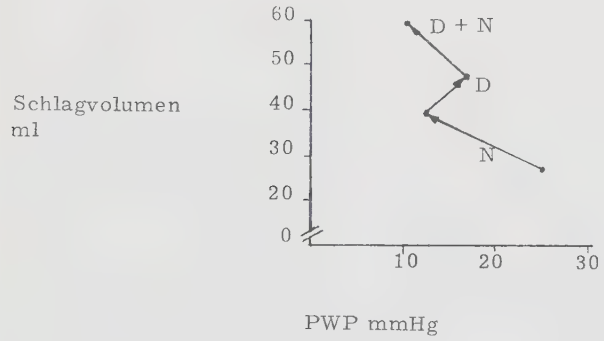


Abb. 22: Durchschnittliche Veränderungen bei 5 Patienten des PWP und SV, während Infusion von NNP, dann durch Dobutamin, zuletzt bei gleichzeitiger Anwendung (47).

Das Herzzeitvolumen war bei der kombinierten Therapie höher, der mittlere art. Druck geringer als bei isolierter Anwendung von Dobutamin. Der Widerstand im Systemkreislauf war deutlich geringer als bei jeweils isolierter Gabe von NNP oder Dobutamin.

Eigene Untersuchungen

Bei unseren Untersuchungen beschäftigten wir uns mit der gleichzeitigen Anwendung von Natriumnitroprussid und Dobutamin nach Eingriffen am offenen Herzen.

Patienten und Methodik

Es wurden dafür 14 Patienten (6 Frauen, 8 Männer) in einem mittleren Alter von 50 $\pm$ 12 Jahren und einem mittleren Gewicht von 72 $\pm$ 14 kg ausgesucht. Die chirurgischen Eingriffe bestanden bei 7 Patienten in Implantation einer Klappe (5 Aortenklappen, 2 Mitralklappen), bei weiteren 7 Patienten wurde ein aortocoronarer Venenbypass vorgenommen. Die Studie wurde im Zeitraum von 3 - 6 Stunden nach der Operation durchgeführt. Alle Patienten wurden mit reinem Sauerstoff kontrolliert beatmet und mit Diazepam und Morphin sediert. Es wurden keine herzwirksamen Medikamente nach der Operation gegeben.

Untersuchungsablauf

Vor der Operation wurden bei den Patienten eine Kanüle in die A. radialis eingeführt, ein zentralvenöser Katheter in den rechten Vorhof gelegt und ein 4-lumiger Swan-Ganz-Katheter unter Druck- und EKG Kontrolle in die A. pulmonalis eingeschwemmt. Die Lage der Katheter wurde durch Röntgenbildverstärker überprüft. Postoperativ wurde die Stabilisierung der Gesamtsituation der Patienten abgewartet. Danach wurden vor Untersuchungsbeginn der Herzindex und der mittlere arterielle Druck bestimmt. Es wurden nur Patienten, deren Herzindex unter 2l/min/m^2 betrug und deren MAP über 95 mmHg lag, in die Studie einbezogen. Nach den Kontrollwerten

(Tabelle 6) wurde durch Infusion von NNP der MAP auf ca. 80 mmHg gesenkt, wobei durch gleichzeitige Volumensubstitution mit Blut der PCWP in der Höhe des Ausgangswertes gehalten wurde. Nach der Messung aller Parameter (s. o.) wurde zusätzlich Dobutamin in der Dosierung von 5 mcg/min/kg Körpergewicht infundiert und erneut gemessen. Zwischen beiden Messungen wurde eine Stabilisierungsphase abgewartet.

Messungen

Gemessen werden:
Herzfrequenz (HR), mittlerer arterieller Druck (MAP), mittlerer Druck in der A. pulmonalis (PAP), Druck im rechten Vorhof (RAP) und der pulmonalkapilläre Verschlußdruck (PCWP). Die Druckmessung erfolgt über elektro-mechanische Druckaufnehmer (Fa. Statham). Das Herzminutenvolumen (HZV) wird nach der Thermodilutionsmethode gemessen, bei der 10 ml 0,9 %ige Kochsalzlösung mit Raumtemperatur injiziert werden, und die Werte durch einen digitalanzeigenden Rechner (Fa. Francke, Herne) ermittelt werden. Die arteriellen und venösen Blutgase werden mit einem Blutgasautomaten (Fa. Technicon), der Sauerstoffgehalt mit Hilfe eines CO-Oxymeters gemessen (Fa. Instr. Lab. St. Anna, Cal.).

Folgende Größen wurden berechnet:

Herzindex (CI) $= \frac{\text{HZV}}{\text{Körperoberfläche}}$

Schlagvolumenindex (SVI) $= \frac{\text{CI} \times 100}{\text{HR}}$

Peripherer Gesamtwiderstand (SVR) = (MAP - RAP) HZV dyn/sec/cm^{-5}

Pulmonaler Gesamtwiderstand (PVR) = (PAP - PCWP)/dyn/sec/cm^{-5}

linksventrikulärer Schlagarbeitsindex

$$LVSWI = (MAP - PCWP) \times SVI \times 0,0136 \frac{g \cdot m}{m^2}$$

rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex

$$RVSWI = (PAP-RAP) \times SVI \times 0,0136 \frac{g \cdot m}{m^2}$$

Intrapulmonales Shuntvolumen

$$QS/QT = \frac{Cc\ O_2 - Ca\ O_2}{Cc\ O_2 - Cv\ O_2}$$

Statistik

Die Mittelwerte und Standardabweichungen werden zu jedem Meßzeitpunkt errechnet.

Die Signifikanzberechnungen erfolgen mit Hilfe des gepaarten t-Testes nach Student.

Tabelle 6:

	HR	MAP	PAP	RAP	PCWP	CI	SVI	RVSWI	LVSWI	SVR	PVR
Kontrollwert	107 ± 10	97 ± 9	29 ± 6	9 ± 4	21 ± 3	1,7 ± 0,3	15 ± 4	4,1 ± 0,5	15,5 ± 1,3	2400 ± 160	210 ± 20
NNP + Vol.	105 ± 15	81 ± 4	26 ± 6	8 ± 3	20 ± 2	2,1 ± 0,2	21 ± 4	5,3 ± 0,4	12,5 ± 2,0	1540 ± 150	120 ± 15
NNP, Vol. + Dobutamin 5 mcg/kg/min	114 ± 10	89 ± 3	22 ± 5	6 ± 2	16 ± 3	3,1 ± 0,3	28 ± 4	6,2 ± 0,6	27,5 ± 1,8	1210 ± 150	90 ± 15
	Schläge/min	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	l/min/m^2	ml/Schläge/m^2	g.m/m^2	g.m/m^2	dyn/sec/cm^{-5}	

Hämodynamische Veränderungen vor Therapiebeginn, mit Natriumnitroprussid und Volumensubstitution, danach mit zusätzlicher Dobutamininfusion (5 mcg/kg/min).

Ergebnisse

Tabelle 6 zeigt die Veränderungen der hämodynamischen Parameter vor und nach Therapie mit NNP und Dobutamininfusion. Der mittlere arterielle Druck sinkt von 97 - 9 mmHg auf 81 ± 4 mmHg ($p < 0,005$) nach NNP und Volumensubstitution. Dobutamin steigert den MAP auf 89 ± 3 mmHg. (NS) Abb. 23)

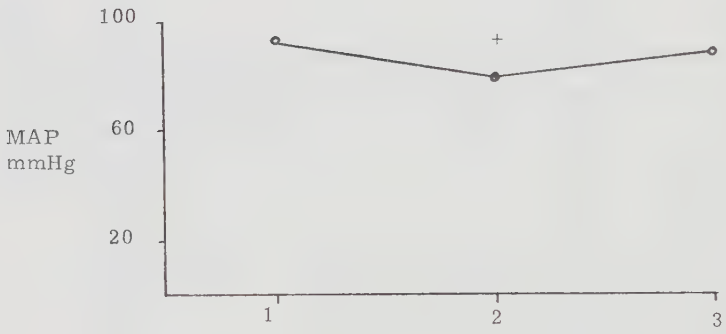


Abb. 23: Der mittlere arterielle Druck in der 1. Ausgangsphase, 2. während NNP und Volumeninfusion und 3. mit zusätzlicher Dobutamininfusion (5mcg/kg/min).

+ $p<0,05$

Standardabweichungen siehe Tabelle 6

Der mittlere Druck in der A. pulmonales (PAP) fällt nach NNP und Volumengabe von 29 ± 9 mmHg auf 26 ± 6 mmHg (NS), nach Dobutamin auf 22 ± 5 mmHg ($p < 0,05$).

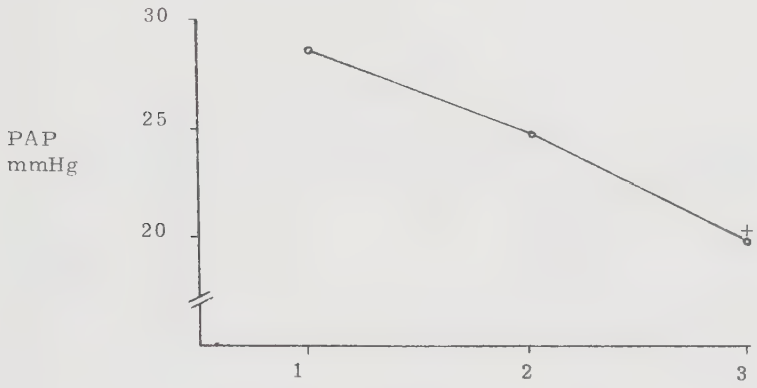


Abb. 24: Der Druck in der A. pulmonalis in der 1. Ausgangsphase, 2. während NNP + Volumen-Infusion und 3. mit zusätzlicher Dobutamin-Infusion (5mcg/kg/min)

+ $p < 0,05$

Standardabweichung siehe Tabelle 6

Der Druck im rechten Vorhof fällt nach NNP von 9 ± 4 auf 8 ± 3 (NS), nach Dobutamin auf 6 ± 2 mmHg. (Abb. 25)

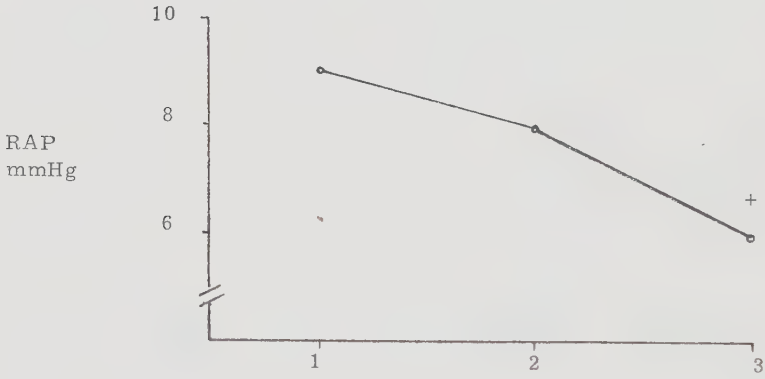


Abb. 25: Der Druck im rechten Herzvorhof in der 1. Ausgangsphase, 2. während NNP + Volumensubstitution und 3. mit zusätzlicher Dobutamininfusion. (5mcg/kg/min)

+ $p < 0,05$

Standardabweichung siehe Tabelle 6

Der pulmonalkapilläre Verschlußdruck bleibt nach NNP- und Volumenzufuhr nahezu konstant. Durch Dobutamin wird er von 21 ± 3 auf 16 ± 3 mmHg gesenkt. ($p < 0,05$)
(Abb. 26)

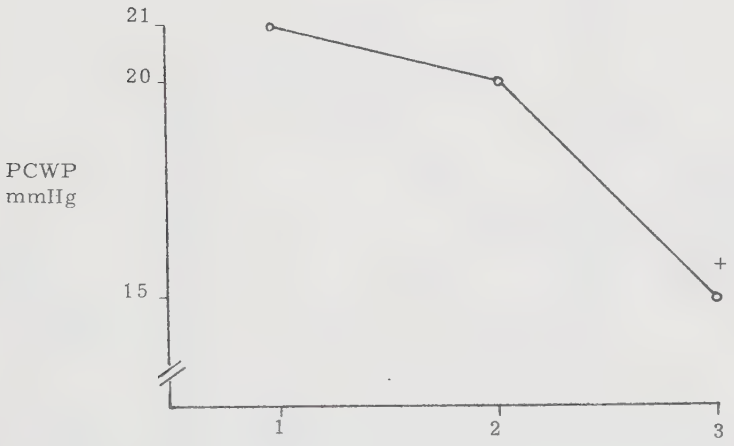


Abb. 26: Der pulmonalkapilläre Verschlußdruck in der 1. Ausgangsphase, 2. während NNP + Volumen-Infusion und 3. mit zusätzlicher Dobutamin-Infusion (5 mcg/kg/min)
+ $p < 0,05$
Standardabweichung siehe Tabelle 6

Die Werte des peripheren Gesamtwiderstands, dargestellt in Abb. 27, sinken nach NNP und Volumenzufuhr von 2450 ± 160 dyn/sec/cm^{-5} auf 1540 ± 150 dyn/sec/cm^{-5} ($p < 0,05$) ab.

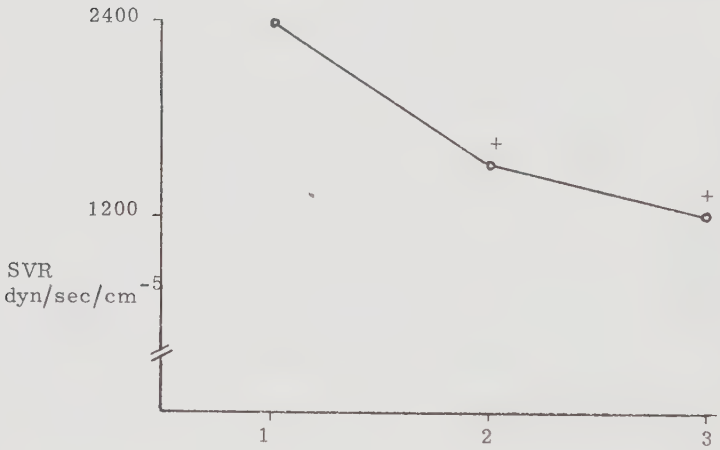


Abb. 27: Einfluß von NNP + Volumeninfusion (2) und zusätzlicher Dobutamin-Infusion (3) auf den peripheren Gesamtwiderstand.
(1) Ausgangswert.
+ $p < 0,05$
Standardabweichungen siehe Tabelle 6

Der pulmonale Gesamtwiderstand sinkt von 210 ± 20 dyn / sec / cm^{-5} auf 120 ± 15 dyn / sec / cm^{-5} ($p < 0,01$) nach zusätzlicher Dobutamininfusion sogar auf 90 ± 15 dyn / sec / cm^{-5} ($p < 0,05$) Abb. 28

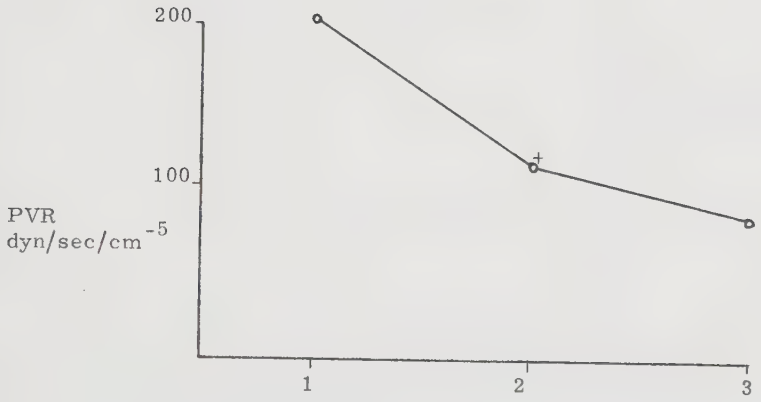


Abb. 28: Einfluß von NNP + Volumeninfusion (2) und zusätzlicher Dobutamininfusion (3) auf den pulmonalen Widerstand (1) Ausgangswert

+ $p < 0,05$

Standardabweichungen siehe Tabelle 6

Die Herzfrequenz fällt nach NNP von 107 ± 10 auf 105 ± 15, nach Dobutamin steigt sie auf 114 ± 10. Sie zeigt somit keine signifikanten Veränderungen. (Abb. 29)

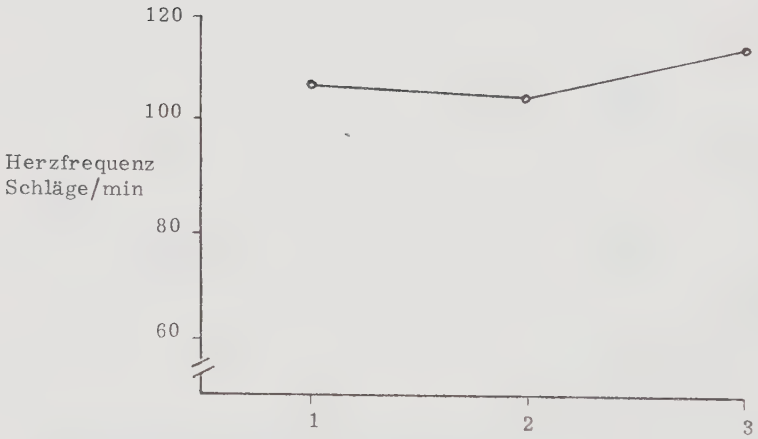


Abb. 29: Veränderung der Herzfrequenz zum Ausgangswert (1) während NNP + Volumen-Infusion (2) und zusätzlicher Dobutamin-Infusion (5mcg/kg/min) (3).

Standardabweichungen siehe Tabelle 6

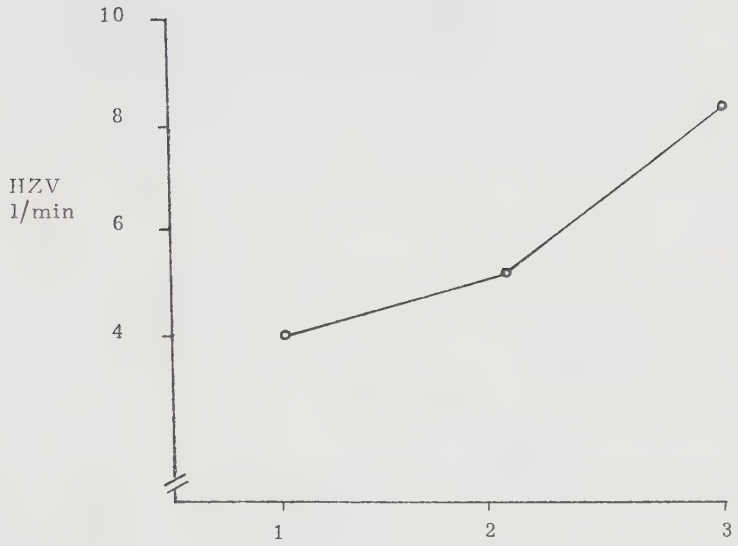


Abb. 30: Herzzeitvolumen: Veränderung zum Ausgangswert (1) während NNP + Volumen-Infusion (2) und zusätzlicher Dobutamin-Infusion (3).

Der Herzindex (CI) steigt von $1,7 \pm 0,3$ l/min · m^2 auf $2,1 \pm 0,2$ l/min · m^2 ($p < 0,01$) nach NNP- und Volumeninfusion. Dobutamin steigert den CI auf $3,1 \pm 0,3$ l/min · m^2 ($p < 0,01$) (Abb. 31, 33)

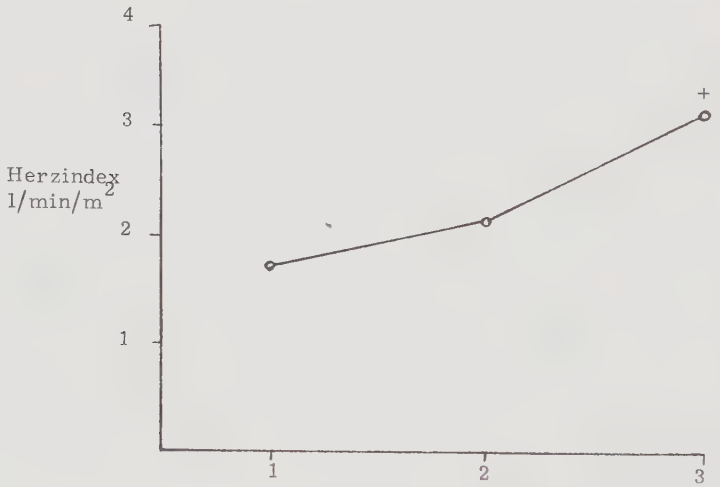


Abb. 31: Herzindex: Veränderungen zum Ausgangswert (1) nach NNP + Volumeninfusion (2) und zusätzlicher Dobutamininfusion (3)
+ $p < 0,01$
Standardabweichungen siehe Tabelle 6

Die Steigerung des Herzindexes beruht auf einer Vergrößerung des Schlagvolumenindexes. Dieser wird durch NNP von 15 ± 4 ml/Schläge/m^2 auf 21 ± 4 und durch Dobutamin auf 28 ± 4 ml/Schläge/m^2 angehoben. (Abb. 32 + 34). Das entspricht einer durchschnittlichen Steigerung von 40 % durch NNP, durch zusätzliche Dobutaminapplikation um insgesamt 87 %.

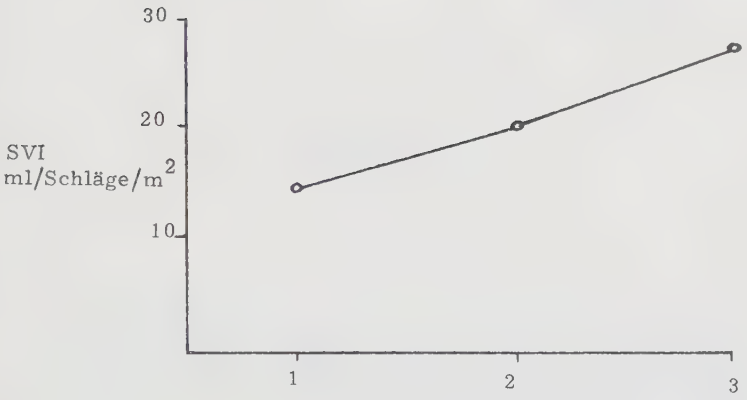


Abb. 32: Veränderungen des durchschnittlichen Schlagvolumenindexes zum Ausgangswert (1) nach NNP + Volumeninfusion (2) und zusätzlicher Dobutamininfusion (3).
Standardabweichungen siehe Tabelle 6

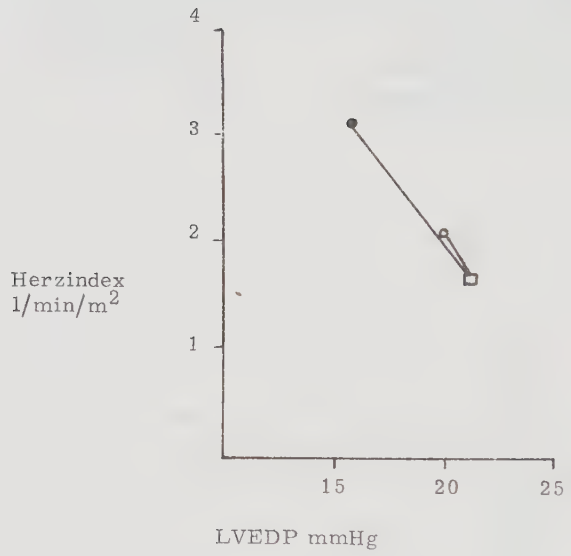


Abb. 33: Beziehung zwischen dem mittleren Herzindex und dem linksventrikulären Füllungsdruck.
Die Verschiebung der Endwerte nach links und oben während NNP + Volumeninfusion, weiter nach links und oben nach Dobutamininfusion zeigt eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion.

- □ Ausgangswert
- o NNP + Volumeninfusion
- ● zusätzliche Dobutamininfusion

Standardabweichungen siehe Tabelle 6

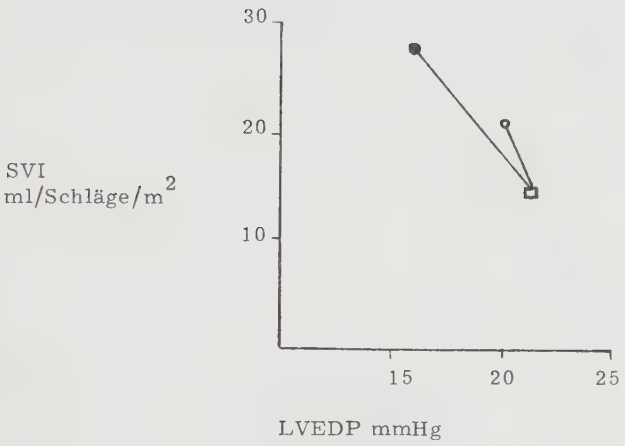


Abb. 34: Der mittlere Schlagvolumenindex (ml/m^2) wurde zum linksventrikulären enddiastolischen Druck in Beziehung gesetzt. Die Endwerte verschieben sich während der Infusion nach oben und links, d. h. es wird eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion dargestellt.

- □ Ausgangswert
- o NNP + Volumeninfusion
- ● zusätzliche Dobutamininfusion

Standardabweichungen siehe Tabelle 6

Der Schlagarbeitsindex des linken Ventrikels wird von 12,5 ± 1,3 g·m/m^2 auf 17,5 ± 2,0 g·m/m^2.
(Abb. 31). Das entspricht einer durchschnittlichen Steigerung von 75 % (Abb. 35 + 37).

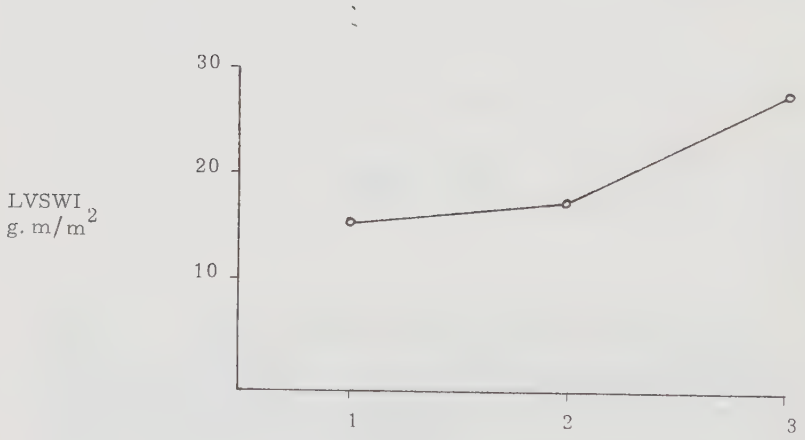


Abb. 35: LVSWI: Veränderungen zum Ausgangswert (1), während NNP + Volumeninfusion (2) und zusätzlicher Dobutamininfusion (3). Standardabweichungen siehe Tabelle 6

Der Schlagarbeitsindex des rechten Ventrikels wird um 50 % vermehrt (von 4,1 ± 0,5 durch NNP auf 5,3 ± 0,4 und durch Dobutamin auf 6,2 ± 0,6 g-m/m^2)
(Abb. 36 + 38)

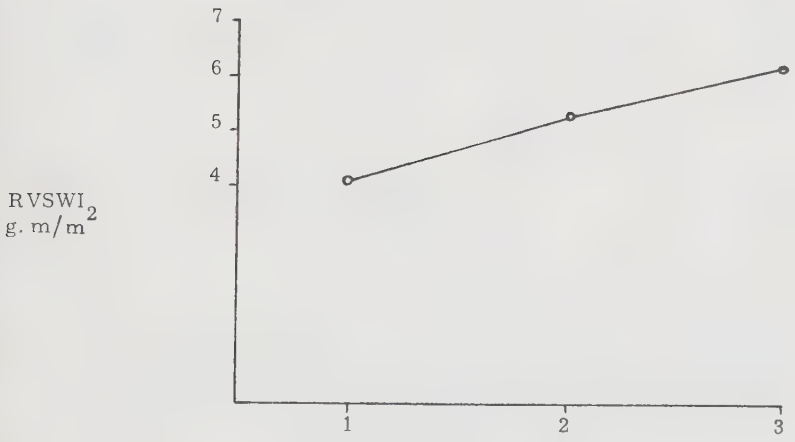


Abb. 36: RVSWI: Veränderungen zum Ausgangswert (1), während NNP + Volumeninfusion (2) und zusätzlicher Dobutamininfusion (3). Standardabweichungen siehe Tabelle 6

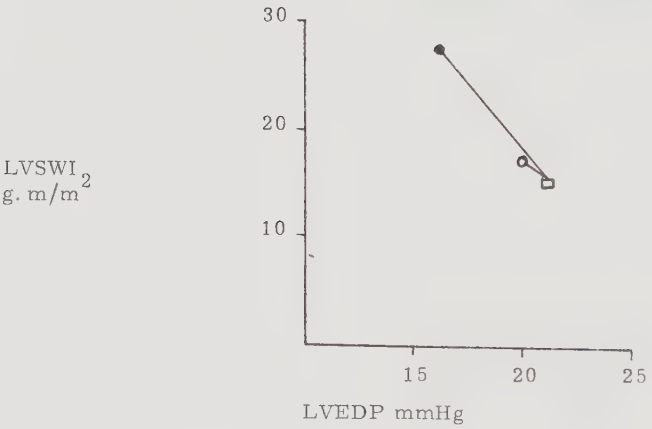


Abb. 37: Der LVSWI ist auf der vertikalen Achse in Beziehung zu dem linksventrikulären enddiastolischen Füllungsdurck gesetzt. Die Verschiebung des Endwertes nach links oben zeigt eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion.

- ▫ Ausgangswert
- ○ NNP + Volumeninfusion
- ● zusätzliche Dobutamininfusion

Standardabweichungen siehe Tabelle 6

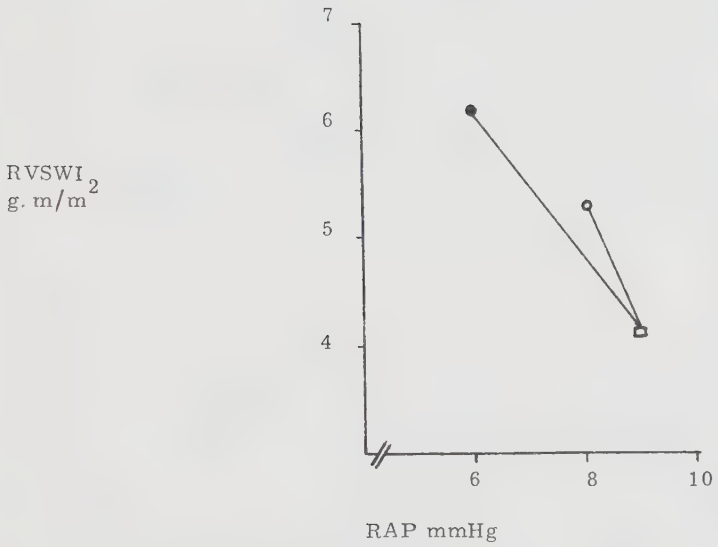


Abb. 38: Der RVSWI ist auf der vertikalen Achse in Beziehung zu dem Druck im recht Vorhof gesetzt.
Die Verschiebung des Endwertes nach links oben zeigt eine Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion.

- ▫ Ausgangswert
- ○ NNP + Volumeninfusion
- ● zusätzliche Dobutamininfusion

Standardabweichungen siehe Tabelle 6

Das intrapulmonale Shuntvolumen (Tabelle 7) (QS/QT) steigt nach NNP- und Volumeninfusion von 10, 5 ± 2, 5 % auf 14, 6 ± 3, 1 ($p < 0, 01$), nach Dobutamin auf 16, 1 ± 4, 2 % ($p < 0, 05$). Die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz wird von 6, 9 ± 1, 3 ml/100 ml auf 5, 3 ± 1, 0 ml/100 ml ($p < 0, 01$) gesenkt.

	$Pa\ O_2$	QS/QT	$Ca\ O_2 - CvO_2$
Kontrollwert	390 ± 3	10, 5 ± 2, 5	6, 9 ± 1, 3
NNP + Vol.	350 ± 20	14, 6 ± 3, 1	5, 3 ± 1, 0
NNP + Vol. + D 5 mcg/kg/min	320 ± 20	16, 1 ± 4, 2	4, 6 ± 1, 1
	(mmHg)	(%)	(ml/100 ml)

Tabelle 7:

Veränderungen des Sauerstoffpartialdruckes, des intrapulmonalen Shuntvolumens und der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz während der Behandlung mit NNP und Dobutamin.

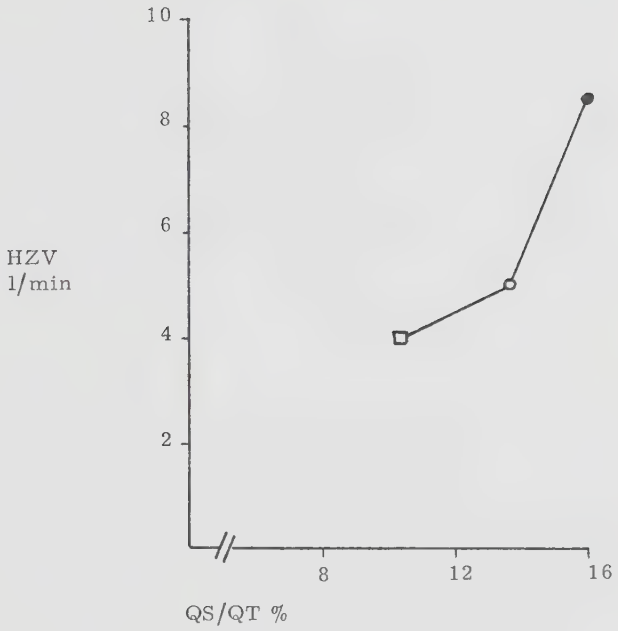


Abb. 39:
Steigerung des HZV in Beziehung zur Erhöhung des intralpulmonalen Shuntvolumens.

- ▫ Ausgangswert
- ○ NNP + Volumeninfusion
- ● zusätzliche Dobutamininfusion

Standardabweichungen siehe Tabelle 7

Diskussion

Die Pumpfunktion der Ventrikel wird überlicherweise durch Frank-Starling-Kurven definiert, welche die enddiastolische Muskelfaserlänge mit dem Schlagvolumen, der Schlagarbeit oder dem Herzzeitvolumen in Beziehung setzen. In der Praxis wird der Füllungsdruck des linken Ventrikels für die Faserlänge eingesetzt, wenn auch Änderungen in der Compliance der Herzkammern die Beziehung zwischen der Muskelfaserlänge und dem Druck verändern können (62). Zur Behandlung des Linksherzversagens werden positiv inotrop wirkende Medikamente eingesetzt, welche die Pumpfunktion verbessern (32). Die Kontraktionsgeschwindigkeit des Myocards wird vergrößert, und die Frank-Starling-Kurve wird nach oben und links verschoben. Das hat zur Folge, daß für jeden gegebenen linksventrikulären enddiastolischen Druck (oder Myocardfaserlänge) ein höheres Schlagvolumen erreicht wird. Diese Verbesserung der Pumpfunktion ist durch die Gabe von Digitalis oder Katecholaminen möglich (32, 13, 25).
Bei der Digitalistherapie ist jedoch die therapeutische Breite gering, die Toleranzgrenze schnell überschritten. Die Therapie mit Katecholaminen (etwa Isoproterenol, Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin) ist auch nicht unproblematisch, da eine Verbesserung der myocardialen Kontraktilität oft nur mit unerwünschten Nebenwirkungen, wie erhöhtem myocardialen Sauerstoffverbrauch, Blutdruck- und Herzfrequenzerhöhung wie auch vermehrter Arrhythmieneigung erreicht wird (52).
Bei der schweren Herzinsuffienz, z. B. nach Versagen der myocardialen Pumpfunktion im Anschluß an herzchirurgische Operationen, wird man jedoch nicht auf die genannten Substanzen verzichten können.

Bei der Anwendung von Isoproterenol mußte die Behandlung oft schon vor Erreichen des therapeutischen Zieles, der Erhöhung des Herzauswurfvolumens, abgebrochen werden, da es zum Auftreten von Tachykardien oder Arrhythmien gekommen war. (42, 67, 35) Das Absinken des Perfusionsdrucks bei Isoproterenol hat bei bestehenden Koronararterienstenosen zu einer Verstärkung der ischaemischen Beschwerden geführt und bei verminderter Koronardurchblutung die Pumpfunktion des Ventrikels verschlechtert. Bei Infarktpatienten wurde des öfteren eine Vergrößerung des Infarktbezirkes beobachtet (22, 23, 29, 72).

Der myocardiale Sauerstoffverbrauch erhöht sich durch beide Effekte des Isoproterenol: durch die Verstärkung der Herzkraft und der Erhöhung der Herzfrequenz. Der Myocardstoffwechsel verschiebt sich dadurch bei der Koronarinsuffizienz in den azidotischen Bereich (25, 14). Auch bei Norepinephrin zeigen sich unerwünschte Nebeneffekte, wie Erhöhung des peripheren Widerstands und Vasokonstriktion als Folge des alpha-adrenergen Anteils (73).
Dopamin vergrößert die Kontraktilität des Herzmuskels und das Herzauswurfvolumen mit einer geringeren Vasokonstriktion und einer geringen Herzfrequenzbeschleunigung; jedoch besteht auch bei Dopamin in höheren Dosierungsbereichen eine erhebliche alpha-Stimulation mit Anstieg des linksventrikulären Füllungsdruckes, z. T. sogar bis zu Lungenstauungszeichen, einem Anstieg des Aortendruckes und einer Arrhythmieneigung (65, 54).

Bei dem Versuch, einen neuen beta-Stimulator ohne unerwünschte Effekte auf Herzfrequenz, Herzrhythmus und Energiesituation des Herzens zu entwickeln, wurde durch eine Veränderung der Seitenketten von Isoproterenol Dobutamin synthetisiert (70). Dobutamin entfaltet am Myocard eine relativ kräftige positiv inotrope beta-1-Wirkung und an den Gefäßen eine schwache alpha- und beta-2-Aktivität. Bei äquivalenter Inotropie hat Dobutamin nur 1/4 der vaskulären Wirkung von Isoproterenol. Es wirkt cardioselektiver. Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin führen zu deutlich stärker ausgeprägten systolischen Blutdruckerhöhungen als Dobutamin, was auf eine stärkere alpha-Stimulation schließen läßt (55, 56).

Im Gegensatz zu Dopamin hat Dobutamin nahezu keinen direkten Einfluß auf das Nierengefäßbett. An den peripheren Gefäßen, hauptsächlich den Muskelgefäßen, scheinen sich die geringen alpha- und beta-2-stimulierenden Wirkungen von Dobutamin bis zu einem gewissen Grade aufzuheben. Alpha-adrenerge Effekte konnten im Tierexperiment nach einer Vorbehandlung mit Propranolol durch das Einsetzen einer peripheren Vasokonstriktion nachgewiesen werden (24, 25).

Bei Untersuchungen nach cardiochirurgischen Eingriffen wurde beobachtet, daß Dobutamin den systolischen und mittleren Aortendruck und den systolischen Pulmonalarteriendruck signifikant erhöht. Der diastolische Aortendruck und diastolische Pulmonalarteriendruck bleiben unverändert (43).

Diese Beobachtungen zeigen, daß Dobutamin in Dosen, die 8 mcg/kg/min nicht übersteigen, nur in geringem Maße den peripheren Gesamtwiderstand verändert (73, 55). In niedrigen Dosen überwiegt ein schwacher alpha-adrenerger Effekt, während bei hohen Dosen ein beta-2-Effekt stärker ist. Bei 16 mcg/kg/min und höheren Dosen zeigte sich eine periphere Vasodilatation, wobei Aortendruck und peripherer Widerstand zu sinken begannen (55).

Da Dobutamin in therapeutischen Dosen nicht den Aortendruck senkt, ist die Auswirkung auf die Koronarperfusion durch Aufrechterhalten des Perfusionsdruckes in den Koronararterien günstig. Das ist unterschiedlich zur Wirkungsweise von Isoproterenol, das durch die periphere Vasodilatation einen reduzierten diastolischen Aortendruck zur Folge hat (34). Im Tierexperiment wurden nach Dobutamin-Infusion um 35 % erhöhte PO_2-Werte im Koronarsinus gefunden, während bei Isoproterenol die Werte um 11 % sanken (71).

Man hat angenommen, daß Dobutamin das Sauerstoffangebot mehr erhöhte als den myocardialen Sauerstoffverbrauch. Die Tatsache, daß Dobutamin den diastolischen Aortendruck nicht senkt, könnte für die Beobachtung ausschlaggebend sein, daß Dobutamin bei einer tierexperimentell herbeigeführten mäßigen Ischaemie weniger schädigende Einflüsse hat als Isoproterenol (71, 74).

In diesem Experiment (TUTTLE, RR et al.) konnte die Funktion des linken Ventrikels durch Dobutamin-Infusionen aufrecht erhalten werden, während bei Isoproterenol eine akute Verschlechterung der Herztätigkeit auftrat.

Der mittlere Druck im linken Vorhof sinkt durch eine verbesserte Ventrikelfunktion nach Dobutamin-Infusion signifikant ab. Mit Dobutamin konnte der Herzindex um 80 % gesteigert werden, wie in mehreren klinischen Studien bewiesen worden ist. Bei Patienten mit deutlich verminderter Herzleistung betrug die durchschnittliche Steigerungsrate 82 % bei einer mittleren Dosis von 10 mcg/kg/min, während bei normaler Herzfunktion die Steigerung deutlich geringer blieb, nämlich 48 % bei einer Dobutamin-Dosis von 7,5 mcg/kg/min (2, 4, 5, 35, 43). Diese Diskrepanz der Ansprechbarkeit auf Dobutamin liegt vermutlich in der unterschiedlichen Reserve der Myocardkontraktilität vor Dobutamin-Anwendung. Diese wurde auch von den dosisabhängigen Kurven während Dobutamin-Infusionen, die den Herzindex aufzeigen, unterstützt. Sie sind bei angeborenen Herzfehlern steiler als bei erworbenen (30).
Ventrikuläre Extrasystolen wurden selten beobachtet. Einige Patienten, die unter Isoproterenolanwendung Arrhythmien entwickelten, zeigten diese Reaktion bei Dobutamin nicht ; die Arrhythmiehäufigkeit ist deutlich geringer bei Dobutamin. Auch bleibt die Herzfrequenz niedriger. Dies ist für die Sauerstoffsituation des Herzens entscheidend und ein wichtiges Kriterium bei der Anwendung von Dobutamin nach herzchirurgischen Eingriffen. Die Dosis um 4 - 10 mcg/kg/min Dobutamin ist ausreichend, um eine Steigerung der Herzleistung zu erzielen ohne unerwünschte Nebeneffekte hervorzurufen (18, 55).

Der Nachweis der linksventrikulären Leistungsverbesserung wurde durch Parameter, wie erhöhte Auswurffraktion und zirkumferentielle Faserverkürzungsgeschwindigkeit belegt. Im therapeutischen Bereich (5 $\pm$ 2,5 mcg/kg/min) war die Wirkung von Dobutamin auf die Herzfrequenz und den Blutdruck unbedeutend, die Zunahme des Schlagvolumens, die Abnahme des linksventrikulären Füllungsdrucks sowie die Erhöhung von Auswurffraktion und zirkumferentieller Faserverkürzungsgeschwindigkeit dagegen ausgeprägt (9).
Danach ist Dobutamin vor allem zur Behandlung des low-output-Syndroms besonders geeignet (10).

Vasodilatatoren verbessern ebenfalls die Pumpfunktion des versagenden linken Ventrikels (53). Durch eine allgemeine Vasodilatation wird eine Reduktion im Gesamtwiderstand bewirkt und damit eine mechanische Entlastung des Herzens herbeigeführt. Durch die Erweiterung im arteriellen System wird der Widerstand, gegen den die Herzarbeit gerichtet ist, herabgesetzt. Die Auswurfarbeit des Ventrikels wird auf diese Weise erleichtert und führt zu einer Erhöhung des Schlagvolumens. Die gleichzeitige Dilatation im venösen System reduziert die Ventrikelfüllung (12). Bei Aufrechterhaltung eines normalen (10 mmHg) Füllungsdruckes kommt eine signifikante Erhöhung des Schlagarbeitsindexes ohne Veränderung der Herzfrequenz zustande. Untersuchungen haben gezeigt, daß eine maximale Pumpleistung nur bei normalem bis leicht erhöhtem linksventrikulären Füllungsdruck gewährleistet ist. Bei Absinken des Druckes erniedrigt sich auch der Schlagindex (49). Der linksventrikuläre Füllungsdruck läßt sich mit Volumensubstitution aufrecht erhalten.

Bei einer sorgfältigen Anpassung der Ventrikelfüllung durch Reduktion der Nachbelastung mittels Natriumnitroprussid und Erhöhung der Vorbelastung bei Absinken des linksventrikulären Füllungsdrucks durch Volumensubstitution werden maximale Erhöhungen des Schlagvolumens und der Auswurffraktion erreicht (17, 59).

Die Reduktion eines pathologisch erhöhten linksventrikulären Füllungsdrucks durch Natriumnitroprussid hat eine Erhöhung des Schlagvolumens und damit des Herzzeitvolumens zur Folge. Die Anstiegssteilheit der Kurve für das Herzzeitvolumen steht in direkter Beziehung zum Grad der anfänglichen Reduktion. Bei starker Reduktion kann diese Behandlung mit Vasodilatatoren das Herzzeitvolumen auf normale Werte heben, während bei normalem Herzzeitvolumen keine Veränderung erreicht wird (49).

Die Erhöhung des Schlagvolumens kompensiert nahezu den Abfall des Gesamtwiderstandes, was sich in der geringen Veränderung des mittleren arteriellen Druckes zeigt. In Untersuchungen während einer Therapie mit Vasodilatatoren, die über einen längeren Zeitraum gegeben wurden, stellte sich bei einigen Patienten der Blutdruck wieder auf den Ausgangswert ein, und es wurde ein neues Gleichgewicht erzeugt, bei dem das Herzzeitvolumen höher und der Widerstand geringer waren, bei schließlich gleichgebliebenem arteriellen Blutdruck. Dabei stieg die Herzfrequenz nicht an, sie fiel meist als Zeichen einer verbesserten Kreislaufsituation ab (27).

Das erhöhte Schlagvolumen ist wenigstens zum Teil auf eine verbesserte Ventrikelfunktion zurückzuführen. Diese beruht auf einer veränderten Füllung, diese wiederum entsteht durch ein gewisses venöses pooling und einer gleichzeitig erhöhten Auswurffraktion. Die nahezu sofortige Verbesserung der linksventrikulären Leistung nach Natriumnitroprussid-Anwendung ist das Resultat des verminderten Widerstands aufgrund der Vasodilatation im gesamten Gefäßsystem. Eine Reduktion im Arteriolenbereich hat ein schnelles Abfließen des Blutes aus dem arteriellen System während der Systole zur Folge, während eine Erweiterung der größeren Arterien zu einer Veränderung der Druckvolumenbeziehung führt (76).

Eine Erweiterung der Koronararterien könnte eine verbesserte myocardiale Leistung zur Folge haben. Diese Wirkung kann jedoch nicht von entscheidender Bedeutung sein, da eine verbesserte Herzleistung auch bei nicht ischaemiebedingtem Herzversagen beobachtet wurde (12). Auch die Kontraktilität des Myocards wurde durch die NNP-Einwirkung gering, aber dennoch spürbar verbessert, wie an Messungen der isovolumetrischen Anspannung und des Auswurfvolumens registriert wurde. Da NNP keine positiv inotrope Wirkung hat, wird dieser Effekt einer schwachen Aufhebung von sympathischen Reflexen zugeschrieben, die entweder durch ein Absinken des arteriellen Blutdrucks bzw. durch einen Rückgang der Ischaemie zustande kommen. Zusätzlich wurde eine schnellere Faserverkürzungsgeschwindigkeit während der Systole beobachtet, die dem verminderten Widerstand zugeschrieben wird (10, 49).

Die Verminderung der Blutzufuhr durch eine allgemeine Vasodilatation verringert das enddiastolische Volumen und den systolischen Druck, wodurch die Wandspannung verringert und der Sauerstoffverbrauch herabgesetzt werden. Insgesamt kann die Verringerung des Sauerstoffverbrauchs an dem erniedrigten Ventrikel Tension-time-Index demonstriert werden. Die hauptsächliche Wirkung von NNP besteht also in der Dilatation im arteriellen und venösen Gefäßsystem, einer Verringerung der ventrikulären Vorbelastung und Nachbelastung. Der vom Herzen zu überwindende Widerstand wird damit herabgesetzt. Die Auswurfleistung des Herzens, das Schlagvolumen und die Schlagarbeit werden auf diese Weise verbessert (12).
Zur Vasodilatation sind hauptsächlich Natriumnitroprussid, Nitroglycerin und Trimetaphan verwendet worden (24, 26, 44). Trimetaphan wirkt über eine substanzspezifische Lähmung der ganglionären Schaltstellen, und hat oft folgende Nebenwirkungen: negative Inotropie, Anstieg des myocardialen Sauerstoffverbrauchs, Erhöhung des Bronchialwiderstandes, kritische Blutzuckersenkung mit Gefahr der Hypoglykämie. Außerdem wurden Tachyphylaxie und ein langsames Wirkungsende beobachtet, so daß Natriumnitroprussid wegen seiner vergleichsweise geringen Nebenwirkungen, keiner Tachyphylaxie und schnellerem Wirkungsende vorgezogen wird (45).

Die NNP-Wirkung ist auf die glatte Muskulatur der Gefäße beschränkt. Die Verbesserung der Hämodynamik wird durch die Erweiterung der Arterien, der Arteriolen und der venösen Kapazitätsgefäße erklärt. Dobutamin wirkt weitgehend selektiv auf die myocardiale Kontraktilität und zeigt eine geringe Gefäßwirkung (55, 70). Aufgrund dieser verschiedenen Wirkungsmechanismen scheint eine kombinierte Anwendung dieser beiden Medikamente besonders geeignet.

Die vorliegende Studie befaßt sich mit der gleichzeitigen Gabe von Dobutamin und Natriumnitroprussid nach cardiochirurgischen Eingriffen. Die Herzfunktion konnte beim low-output-Syndrom bei Kombination von NNP und Dobutamin deutlich verbessert werden. Die Funktionskurve des linken Ventrikels wird durch NNP mit gleichzeitiger Volumen-Zufuhr nach oben, durch zusätzliche Dobutamin-Infusion weiter nach links und oben verschoben (Abb. 35).

Bei vorheriger Gabe von Vasodilatatoren mit folgender Verminderung der Nachbelastung des Ventrikels wurde bei unseren Patienten nach 5 mcg/kg/min Dobutamin ein weiterer Anstieg des Herzzeitvolumens um insgesamt 85 % erreicht. (Abb. 30) In vergleichbaren klinischen Untersuchungen (69) wird ohne vorhergehende Vasodilatation nach Gabe von 5 mcg/kg/min Dobutamin ein Anstieg des Herzindexes um 23 - 48 % erreicht. Erst bei Erhöhung der Dosis bis zu 10 mcg Dobutamin wird eine ähnliche Verbesserung der Herzfunktion beschrieben, vergleichbar mit der, die wir bei unseren Patienten fanden. Gleichzeitig trat dabei ein Herzfrequenzanstieg von 24 - 31 % auf (4, 5, 30, 60). Bei unserer vergleichsweise niedrig gewählten Dosierung war nur eine Steigerung der Herzfrequenz um 8 % zu beobachten. Sie ist nach Dobutamin-Infusion deutlich höher als während der Natriumnitroprussid-Infusion (Abb. 29). Der mittlere arterielle Blutdruck wurde durch Infusion von Natriumnitroprussid um 18 % gesenkt. (Abb. 23) Dabei wird der gesamte periphere Widerstand um 37 % reduziert. Nach Dobutamin-Gabe steigt der mittlere arterielle Druck um 9 % wieder an; dies ist auf eine Steigerung des Herzzeitvolumens zurückzuführen. Der periphere Widerstand sinkt um weitere 22 % (Abb. 27).

Während die Reduktion des Gefäßwiderstandes bei Natriumnitroprussid-Infusionen seiner direkt vasodilatatierenden Wirkung zugeschrieben werden kann, ist die Wirkungsweise von Dobutamin weniger klar. Eine Erklärung wäre, daß bei stark erhöhtem Gefäßwiderstand, wie beim stauungsbedingten Herzversagen, der direkte Angriff von Dobutamin an den beta-2-Rezeptoren über den alpha-Effekt dominiert und eine Reduktion des Gefäßtonus resultiert. In einer Vergleichsstudie (47) sollte diese Möglichkeit überprüft werden: Beide Medikamente wurden in steigenden Dosierungen bei Patienten mit Herzversagen in die Arteria brachialis infundiert. Gleichzeitig wurde die Unterarmdurchblutung gemessen. Bei NNP war der vasodilatatorische Effekt deutlich, während Dobutamin trotz vergleichbar dreimal höherer Dosierung nur eine schwache Vasodilatation bewirkte. Wenn man die Unterarmverhältnisse denen des Systemkreislaufs gleichsetzt (14), ist ein direkt vasodilatatierender Effekt von Dobutamin unwahrscheinlich. Eine andere Erklärung der vasodilatatorischen Wirkung von Dobutamin wäre, daß eine verbesserte Herzfunktion eine reflektorische Entspannung des Vasomotorentonus herbeiführt, eventuell über eine Stimulation der Barorezeptoren durch eine höhere Auswurfleistung des linken Ventrikels. Da ja die Vasodilatation allein schon ein deutlich erhöhtes Herzzeitvolumen bei Patienten mit Herzversagen zur Folge hat, ist es naheliegend, daß dieses vergrößerte Herzzeitvolumen bei so stark positiv inotrop wirkenden Substanzen, wie Dobutamin (Dopamin, Isoproterenol) (43, 72, 70) zum großen Teil eher auf eine Vasodilatation als direkt auf eine Inotropie zurückzuführen ist (43).

Durch NNP wird eine Widerstandsverminderung in der Lungenstrombahn um 40 % bewirkt, durch Dobutamin um weitere 26 % (Abb. 28). Daß die beiden Medikamente unterschiedliche Angriffspunkte haben, konnte bei gleichzeitiger Gabe bewiesen werden. Es zeigte sich zu jedem Meßzeitpunkt der kombinierten Infusion von NNP und Dobutamin ein höheres Herzzeitvolumen und ein niedrigerer PCWP als bei jeweils isolierter Anwendung (47). Die Kombinationstherapie hat auch eine erhebliche Verminderung der Nachbelastung des rechten Ventrikels zur Folge, wodurch die Funktion des rechten Ventrikels verbessert wird.

Die Wirkung von Dobutamin auf den Lungenkreislauf ist sehr verschieden von der von Dopamin, das in Dosen mit gleichem inotropischen Effekt zu einer Steigerung des Widerstands bis zum Auftreten von Lungenstauungszeichen führt (64, 65). Der Sauerstoffverbrauch des Herzens wird durch inotropiesteigernde Substanzen erhöht. Bei ischaemischen Herzerkrankungen kann dabei die Grenze der Coronarreserve nach cardiochirurgischen Eingriffen erreicht werden (61). Bei der Kombination von vasodilatatorischen mit inotropiesteigernden Medikamenten sank der Tension-time-Index als indirekter Parameter des myocardialen Sauerstoffverbrauchs (25) ab. Dobutamin vermindert den PCWP, der Ausdruck der linksventrikulären enddiastolischen Wandspannung ist, um 26 %. Das ist ebenfalls eine determinierende Größe für den myocardialen Sauerstoffverbrauch. Das Absinken des LVEDP ist eine weitere Folge der Inotropiesteigerung durch Dobutamin . Das Sauerstoffangebot wird durch Dobutamin verbessert, was auf den leicht erhöhten Aortendruck zurückgeht. (Man hat im Tierexperiment im Coronarsinus um 35 % erhöhte PO_2-Werte gefunden.) (47, 42, 34) Die PO_2-Werte im arteriellen Blut fallen nach NNP um 10 % ab. Das intrapulmonale Shuntvolumen steigt mit 39 % stärker an als das HZV mit 24 %. NNP kann den pulmonalen Gasaustausch beeinträchtigen, wenn es eine systemische Hypotension bewirkt (50).

Dies ist vor allem bei schon vorher hohen Shuntvolumina und starken Ventilations-Perfusionsstörungen der Fall (66, 77). Möglicherweise ist die Durchbrechung der hypoxischen Vasokonstriktion in schlecht ventilierten Lungenabschnitten durch NNP für diesen Anstieg des Shuntvolumens verantwortlich (16). Dobutamin läßt das intrapulmonale Shuntvolumen um weitere 11 % ansteigen. Dies ist deutlich weniger als die Steigerung des HZV. Es scheint, daß Dobutamin kaum Auswirkungen auf den Gasaustausch hat.

Bei der kombinierten Anwendung von Dobutamin und NNP können beide Substanzen in einem niedrigen Dosierungsbereich gegeben werden, bei dem die unerwünschten Nebenwirkungen nicht so stark in Erscheinung treten. Die mechanische Entlastung beschränkt den Sauerstoffverbrauch, eine positiv inotrope Stimulation kann das HZV weiter ansteigen lassen und verhindert das Absinken des arteriellen Systemdrucks, der auch für die Perfusion der Coronarien von entscheidender Bedeutung ist.
Da beide Medikamente eine vergleichbare Verbesserung der linksventrikulären Schlagarbeit bewirken und die Kombination additiv wirkt, kann man sich bei gleichzeitiger Anwendung der beiden Substanzen bei der Therapie des schweren Herzversagens gerade ihre unterschiedliche Wirkungsweise zunutze machen (47). Das Anheben des systolischen Blutdrucks durch Dobutamin könnte in der klinischen Situation mit kritisch erniedrigten Blutdruckausgangswerten von großer Bedeutung sein. Andererseits sind ein erhöhter Blutdruck und eine erhöhte Herzfrequenz, wie sie bei der Dobutamin Behandlung im Vergleich zur NNP Behandlung vorkommen, mit einem höheren Sauerstoffverbrauch belastet und damit schädigend bei Ischaemie bedingten Krankheitsbildern. Bei Absinken des arteriellen Blutdrucks während NNP Behandlung auf gefährlich erniedrigte Werte ist der Dobutamin-Zusatz ausreichend wirksam, um den Blutdruck zu stützen und gleichzeitig das HZV zu erhöhten (47).

Zusammenfassung

Bei 14 Patienten mit einer Herzinsuffizienz und low-output-Syndrom nach cardiochirurgischen Eingriffen wird die kombinierte Anwendung von Natriumnitroprussid und Dobutamin untersucht. Der Ausgangswert für den MAP beträgt 97 ± 9 mHg für den LVEDP (=PCWP) 21 ± 3 mHg und für den Herzindex 1,7 ± 0,3 l/min/m^2. Bei Infusion von Natriumnitroprussid und gleichzeitiger Volumensubstitution wird der MAP auf 81 ± 4 mHg ($p < 0,005$) gesenkt, der PCWP auf 20 ± 2 mmHg und der Herzindex steigt auf 2,1 ± 0,2 l/min / m^2 signifikant an. Eine weitere Verbesserung dieser Parameter konnte mit einer gleichzeitigen Infusion von 5 mcg/kg/min Dobutamin erreicht werden. So lag der MAP-Wert bei 89 ± mmHg, der PCWP fiel auf 16 ± 3 mmHg, und der Herzindex konnte auf 3,1 ± 0,3 l/min / m^2 verbessert werden.

Der myocardiale Sauerstoffverbrauch wird nicht gefährlich gesteigert trotz erhöhter Kontraktilität, jedoch wird die Wandspannung (Preload und Afterload) verringert und die Herzfrequenz bleibt nahezu unverändert.
Die Reduktion im Gesamtwiderstand geht auf eine Vasodilatation von Natriumnitroprussid durch direkten Angriff an der glatten Gefäßmuskulatur zurück, während Dobutamin durch ein Reflexgeschehen den Gesamtwiderstand verringert. Allein dieser Rückgang des Gefäßwiderstands unter Natriumnitroprussid ist die entscheidende Größe für das Ansteigen des Herzzeitvolumens.

Als Schlußfolgerung ergibt sich, daß die Kombination von NNP und Dobutamin (bei gleichzeitiger Möglichkeit, die Dosis niedrig zu halten) eine signifikante Verbesserung der linksventrikulären Leistung bewirken kann und eine rationelle Therapie der postoperativen Herzinsuffizienz mit low-output-Syndrom darstellt.

LITERATURVERZEICHNIS

(1) Akthar N, Chaudry MH, Cohn JN:
Dobutamin: Selective inotropic action in patients with heart-failure. Circ. 47 (IV) 136; 1973

(2) Akthar N, Mikulec E, Cohn JN, Chaudry MH:
Hemodynamic effects of Dobutamine in patients with severe heart-failure. Am J Cardiol. 36, 202;

(3) Bastron RD, Kaloyanides GJ: Effect of sodium nitroprussid on function in the isolated and intact dog kidney. J Pharmacol. Exp. Ther. 181, 244; 1972

(4) Beregovich J, Bianchi C, D'Angelo R, Diaz R Rubler S: Hemodynamic effects of a new inotropic agent (Dobutamine) in chronic heart-failure.
Br Heart J 37, 629; 1975

(5) Beregovich J,Bianchi C, D'Angelo R, Rubler S:
Hemodynamic studies with dobutamine, a new inotropic agent. Circ. 48 (IV), 144; 1973

(6) Beregovich J, Reicher-Reiss H, Kunstadt D, Grishman A: Hemodynamic effects of isoproterenole in cardiac surgery.
J of Thoracic und Cardiov.Surg. 62, 957; 1971

(7) Bhatia SK, Frohlich ED: Hemodynamic comparison of agents useful in hypertensive emergencies.
Am Heart J 85, 367; 1973

(8) Bianchi C, Diaz R., Gonzales C, Beregovich J:
Effects of dobutamine on atrioventricular conduction
Am Heart J, 90, 474; 1975

(9) Bush ChA, Webel J, Leier CV: Treatment of end-stage cardiac failure with dobutamine.
Am J Cardiol. 37, 125; 1976

(10) Chatterjee K, Parmley WW, Ganz W, Forrester J, Walinksky P, Crexells C, Swann HJC: Hemodynamic and metabolic responses to vasodilator therapy in acute myocardial infarction. Circ. 48: 1183; 1973

(11) Chatterjee K, Parmley WW, Swann HJC, Berman G, Forrester J, Marcus HS: Beneficial effects of vasodilator agents in severe mitral regurgitation due to dysfunction of subvalvular apparatus.
Circ. 48, 684; 1973

(12) Cohn JN: Vasodilator therapy for heart-failure.
Circ. 48, 5; 1973

(13) Cohn JN, Luria MH: Studies in clinical shock and hypotension. II Hemodynamic effects of Norepinephrin and Angiotensin. J Clin. Invest. 44, 1494; 1965

(14) Cohn JN: Comparative cardiovascular effects of tyramine, ephedrine and norepinephrine in man. Circ. Res. 16, 174; 1965

(15) Cohn JN: Blood pressure and cardiac performance.
Am J Med 55, 351; 1973

(16) Colley PS, Chiney FW: Sodium nitroprussid increases QS/QT in dogs with regional atelektasis.
Anesth. 47, 338; 1977

(17) Crexelles C, Chatterjee K, Forrester JS, Dikshit K, Swann HJC: Optimal level of filling pressure in the left side of the heart in acute myocardial infarction N Engl J Med. 289, 1263; 1973

(18) Delius W, Wirtzfeld H, Sebening H, Mathes P: Hämodynamische Wirkung von Dobutamin bei Patienten mit Herzinsuffizeinz. Dtsch med. Wschr. 101, 1747 - 1751; 1976

(19) Dietzmann RH, Ersek RA, Lillehei CW, Castaneda AR. Lillehei RC: Low-output Syndrome: Recognition and Treatment. J. of Thoracic and Cardiovasc. Surgery 57, 138; 1969

(20) Eli - Lilly Forschungslabor, Archivunterlagen

(21) Franciosa JA, Guiha NH, Limas CJ, Rodriguera E, Cohn JN: Improved left ventricular function during nitroprussid infusion in acute myocardial infarction. Lancet 1, 650; 1972

(22) Gillespie TA, Ambos HD, Sobel BE, Robers R: Effects of dobutamine in patients with acute myocardial infarction. Am J of CardiolVol. 39, 588; 1977

(23) Gillespie TA, Sobel BE: A rationale for therapy of acute myocardial infarctions. Limitation of infarct size. Adv. Intern. Med. in press

(24) Gold HK, Leinback RC, Sanders CA: Use of sublingual nitroglycerin in congestive failure following acute myocardial infarction. Circ. 46, 839; 1972

(25) Goldberg LJ, de V Cotten M, Darby TD, Howell EV: Comparative heart contractile force effects of equipressor doses of serval sympathomimetic amines. J. Pharmacoe. exp. ther. 1953, 108, 177

(26) Gould L, Zahir M, Ettinger S: Phentolamine and cardiovascular performance. Br. Heart J. 31, 154; 1969

(27) Guiha NH, Limas CJ, Franciosa JA, Cohn JN: Treatment of refractory heart failure with sodium nitroprussid. Circ. 48 (II) 105; 1972

(28) Guiha NH, Cohn JN, Mikulic E, et al.: Treatment of refractory heart failure with infusion of nitroprussid. N. Engl. J Med. 291, 587; 1974

(29) Gunnar RM, Loeb HS, Pietras RJ, Tobin JR, jr.: Ineffectiveness of isoproterenol in shock due to acute myocardial infarction. J.A.M.A. 202, 1124; 1967

(30) Gunnar RM, Loeb HS, Klodycky M, Sinno MZ, Towne W: Hemodynamic effects of dobutamine in man. Circ. 48 (IV) 132; 1973

(31) Harrison DC, Kerber RR, Aldermann RL: Pharmacodynamics and clinical use of cardiovascular drugs after cardiac surgery. Am J of Cardiol. 26, 385; 1970

(32) Harvey RM, Ferrer MJ, Cathcard RT, Richards DW, Cournand A: Some effects of Digoxin upon the heart and circulation in man. Digoxin in left ventricular failure. Am J Med. 7, 439; 1949

(33) Hermann L: Über die Wirkung des Nitroprussidnatriums. Arch. ges. Physiol. 39, 419; 1886

(34) Hinds JE, Hawthrone EW: Comparative cardiac dynamic effects of dobutamine and isoproterenol in conscious instrumented dogs. Am I Cardiol 36, 894; 1975

(35) Jewitt D, Birkhead J, Mitchel A, Dollery C: Clinical cardiovascular pharmacology of dobutamine, a selective inotropic catecholamine. Lancet 17, 363; 1974

(36) Johnson CC: The actions and toxicity of sodium-nitro-prussid. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 35, 480 - 496; 1929

(37) Kelly DT, Delgado CE, Taylor DR, Pitt B, Ross RS: Use of phentolamine in acute myocardial infarction associated with hypertension in left ventricular failure. Circ. 47, 729; 1973

(38) Kent KM, Smith ER, Redwood DR, Epstein SE: Beneficial electrophysiologic effects of nitroglycerin during acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 33, 513; 1974

(39) Kersting F, Follath F, Moulds R, Mucklow J, McCloy R, Sheares J, Dollery C: A comparison cardiovascular effects of dobutamine and isoprenaline after open heart surgery. Br. H. J. 38, 622; 1976

(40) Kirklin JW, Rastelli AC: Low cardiac output after open heart intracardiac operations. Progr. Cardiovasc. Dis. 10, 17; 1967

(41) Landauer B. Erfahrungen mit Natriumnitroprussid in der Anaesthesie. Anaesth. Informationen, Januar 1978, 18

(42) Loeb HS, Khan M, Dardye A, Gunnar R: Acute hemodynamic effects of dobutamine and isoprotere-nol in patients with low-output cardiac failure. Circ. Shock 3 (I), 55; 1976

(43) Loeb HS, Khan M, Klodnycky ML, Sinno MZ, Towne WD, Gunnar RM: Hemodynamic effects of dobutamine in man. Circ. Shock, 2, 29; 1975

(44) Majid PA, Sharma B, Taylor SU: Phentolamine for vasodilator treatment of severe heart failure. Lancet 2, 719; 1971

(45) Mason DT: Regulation of cardiac performance in clinical heart disease. Am J Cardiol 32, 437; 1973

(46) Meyer SL, Curry GC, Donsky MS, Twieg DB, Parkey RW, Willerson JT: Influence of dobutamine on hemodynamics and coronary blood flow in patients with and without coronary artery disease. Cardiol. Vol. 38, 103; 1976

(47) Mikulic E, Cohn JA, Franciosa JA: Comperative hemodynamic effects of inotropic and vasodilator drugs in severe heart failure. Circ. 56 (IV) 528; 1977

(48) Miller RR, Awan NA, Joyce JA, Maxwell THS: Combined Dopamine and Nitroprussid Therapy in Congestive Heart Failure. Circ. 55, 881; 1977

(49) Miller RR, Vismara LA, Zelis R, Amsterdam EA, Mason DT: Clinical use of sodium-nitroprussid in chronic ischaemic heart disease. Circ. 51, 228; 1975

(50) Mookherjee S, Warner R, Keighley S, Obeid A: Worsening of ventilation-perfusion relationship in the lungs in the face of hemodynamic improvement during nitroprussidinfusion. Am J Cardiol. 39, 282; 1977

(51) Page JH, Corcoran AC, Dustan HP, Koppanyi T: Cardiovascular actions of sodium nitroprussid in animals und hypertensive patients. Circ. 11, 188; 1955

(52) Palmer RF, Lasseter KC: Sodium nitroprusside. N Engl. J. of Med. 292 - 294; 1975

(53) Pierpon G, Franciosa JA, Cohn JN: Equivalent hemodynamic effects of nitroprussid and hydralazine nitrate. Combination in left ventricular failure. Clin. Res. 24, 512 A; 1976

(54) Ramdohr B, Biamino G, Schüren KP, Schröder R: Dopamin bei der Behandlung der akuten Herzinsuffizienz. (IN: Schröder R(Hrsg.): Dopamin) Schattauer: Stuttgart, 1974

(55) Robie NW, Nutter DO, Moody C, McNay JL: In vivo analysis of adrenergic receptor activity of dobutamine. Circ. Res. 34, 663; 1974

(56) Robie NW, Goldberg LJ: Comparative systemic and regional hemodynamic effects of dopamine and dobutamine. Am Heart J. 90, 340; 1975

(57) Ross G, Cole PV: Some cardiovascular actions of sodium-nitroprussid in the dog. Br. J Anesth. 45, 120; 1973

(58) Rowe GG, Henderson RN: Systemic and coronary hemodynamic effects of sodium nitroprussid . Am Heart J. 87, 83; 1974

(59) Russel RO jr., Rackley CE, Pombo J, Hunt D, Potanin C, Dodge HT: Effects of increasing left ventricular filling pressure in patients with acute myocardial infarction. J Clin. Invest. 49, 1539; 1970

(60) Sakamoto T, Yamada T, Hatano R, Tsukuura T, Sunamori M, Suzuki, Murakami T: Hemodynamic effects of dobutamine, an new beta-adrenergic stimulant, on postoperative cardiac patients. Jpn. Circ. J. 39, 1010; 1975

(61) Sakamoto T, Yamada T: Hemodynamic effects of dobutamine in patients following open heart surgery. Circ. Vol. 55 (III) 525; 1977

(62) Sarnoff SJ, Berlung E: Ventricular function. Frank Starlings' law of the heart studied by means of simultaneous right and left ventricular function curves. Circ. 9, 706; 1954

(63) Sarnoff SJ, Braunwald E, Welch GH, Case RA, Stainsby WN, Maernz R: Hemodynamic determinants of oxygen donsumption of the heart with special reference to the tension-time index. Am J Physiol. 192, 148; 1958

(64) Schlant RC, Tsagaris TS, Robertson RJ jr.: Studies on the acute cardiovascular effects of intravenous sodium nitroprussid. Am J Cardiol. 9, 51; 1962

(65) Schröder R (Hrsg): Schattauer, Stuttgart 1974

(66) Seltzer JL, Doto JD, Jacoby J: Decreased arterial oxygenation during sodium nitroprussid administration for intraoperative hypertension. Anesth. Analg. 55, 880; 1976

(67) Stoner JD, Bolen JL, Harrison DC: Comparison of dobutamine and dopamin in treatment of severe heart-failure. Br. Heart J. 39, 536 - 539; 1977

(68) Tinker JH, Michenfelder JD, Sodium Nitroprusside. Phamacology, Toxicology and Therapeutics. Anaesthesiology, 45, 3, 340; 1976

(69) Tinker JH, Tarhan S, White RD, Pluth JR, Barnhorst, DA: Dobutamine for inotropic support during emergence from cardiopulmonary bypass. J. Anesthesiol. 44, 281; 1976

(70) Tuttle RR, Mills J: Dobutamine, Development of an New Catecholamine to Selectively Increase Cardiac Contractility. Circ. Res. 36, 185; 1975

(71) Tuttle RR, Pollick GD, Todd G, Tust R: Dobutamine: Containment of myocardial infarction size by a new inotropic agent. Circ. 48 (IV), 132; 1973

(72) Vatner SF, McRitchie RJ, Braunwald E: Effects of dobutamine on left ventricular performance, coronary dynamics and distribution of cardiac output in conscious dogs. J. of clin. Invest. Vol. 53, 1265 - 1273; 1974

(73) Vatner SF, Higgins CB, Braunwald E: Coronary and left ventricular dynamic effects of norepinephrin in conscious dogs. Circ. Res. 1974

(74) Vatner SF, McRitchie RJ, Maroko PR, Patrick TA, Braunwald E: Effects of catecholamine, exercise and nitroglycerin on the normal and ischemic myocardium in conscious dogs. J. Clin. Invest. 54, 563; 1974

(75) Walinsky P, Chatterjee K, Forrester J, Parmley WW, Swann HJC: Enhanced left ventricular performance with phentolamine in acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 33, 37; 1974

(76) Wiggers CJ: Physiology in health and disease. Philadelphia, Lea and Febinger, 1949, Seite 588

(77) Wildsmith JAW, Drummond GB, McRae WR: Blood gas changes during induced hypotension with sodium nitroprussid. Br. J. Anesth. 47, 1205; 1975

(78) Williams DO, Otero J, Lies J, Zelis R, Mason DT, Amsterdam EA: Hemodynamic effects of nitroglycerin in acute myocardial infarction: Decrease in preload at the expense of cardiac output. Am J. Cardiol.33, 178; 1974

LEBENSLAUF

Ich, Bettina Oberück-Beleta, geboren am 6. März 1950 in Stuttgart Bad Cannstatt als zweites Kind des Facharztes für Orthopädie Dr. Otto-Matthias Oberück und seiner Frau Ruth, trat 1956 in die Grundschule, 1960 in das Schubart-Gymnasium in Aalen ein, das ich 1968 mit dem Abitur verließ.
Mein Hochschulstudium begann ich 1968 zunächst mit Philologie in Tübingen und München. Ab 1971 studierte ich Humanmedizin bis zur naturwissenschaftlichen Vorprüfung in Frankfurt/Main, danach in München, wo ich mein Studium im Dezember 1976 abschloß.
Die Medizinalassistentenzeit begann ich an der Chirurgischen Universitätsklinik in München, später arbeitete ich in der internistischen Abteilung des Kreiskrankenhauses (Lehrkrankenhaus) Aalen. Meine Approbation erhielt ich im Juli 1978.